Duplicate Lane Medical Lib

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Greifswald
Direktor: Prof. Dr. E. Leupold.

Durch Beeinflussung des örtlichen Stoffwechsels hervorgerufene Endothelveränderungen im Fettgewebe weißer Mäuse.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität Greifswald

vorgelegt von

Gertrud Pense
aus Anklam.

Greifswald
Buchdruckerei Hans Adler, Inh. E. Panzig & Co.
1929

Eingereicht im März 1929.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Greifswald.

Dekan: Professor Dr. Meisner.

Referent: Professor Dr. Leupold.

Die in der folgenden Arbeit beschriebenen Versuche machen es sich zur Aufgabe, Endothelveränderungen im Fettgewebe weißer Mäuse zu prüfen, die durch Verschiebung des örtlichen Stoffwechsels hervorgerufen wurden. Es handelt sich dabei um einen Beitrag zu der Arbeit von Herrn Prof. *Leupold:* „Der Einfluß des örtlichen Stoffwechsels auf die reaktiven Vorgänge bei der Wundheilung und Regeneration." *Leupold* legte bei seinen Mäusen einen Schnitt an in der Rückenhaut zwischen den beiden Schulterblättern, der den darunter liegenden Unterhautfettkörper nicht verletzte, und spritzte verschiedene chemische, im physiologischen Stoffwechsel vorkommende Lösungen in die Wunde und deren Nachbarschaft. Als Nebenbefund sah er drüsenähnliche Bildungen im Fettkörper. Leupold weist darauf hin, daß es sich bei den drüsenartigen Bildungen nicht um regenerative und entzündliche Vorgänge, sondern um rein resorptive Beeinflussung der Zellen handeln kann. Deshalb ist die folgende Arbeit in ihren Versuchen so angelegt, daß es sich nicht um Wundheilung und Regeneration handelt, sondern lediglich um die Reaktion auf einen Reiz, nämlich eine subkutane Injektion mit verschiedenen physiologischen Mitteln. *Borst* spricht in seiner Arbeit „Über Entzündung und Reizung" von „Entzündungsreizen" und „Reizfolgen." Ausschlaggebend ist dafür das betreffende Agens, welches reizend oder schädigend wirken kann. Wann es das eine, wann es das andere tut, ist oft schwer abzugrenzen. Es handelt sich im folgenden um keine Entzündungsreize, sondern nur um die Reize, bzw. Reizfolgen nach Beeinflussung des örtlichen Stoffwechsels. *Leupold* kam zu dem Schluß, daß die Ionen anscheinend die eigentliche Reizwirkung entfalten, daß die organischen Körper aber auch von Bedeutung seien. Um Klarheit in die komplizierten Vorgänge zu bringen, ist eine systematische Prüfung der Wirkung der einzelnen anorga-

LDE#20A

nischen und organischen, bzw. der dissoziierenden und nicht dissoziierenden Körper nötig. In dieser Arbeit sollen nun zuerst einige anorganische Salze geprüft werden, vor allem Soda. In einigen Versuchen kommt Soda allein zur Verwendung, in anderen wird es kombiniert mit verschiedenen anorganischen und organischen Körpern, und zwar mit anorganischen Salzen, mit Kohlehydraten und mit Eiweißkörpern. Von diesen wieder wurden gewählt hochmolekulare Eiweiße und Aminosäuren. Der Zweck der Versuche ist, festzustellen, in welcher Weise die Wirkung des Na_2CO_3 durch die hinzugefügten anderen Körper beeinflußt wird. Da die Drüsenbildungen im Unterhautfettkörper einerseits Neubildungsvorgänge besonderen Charakters, andererseits auch als besondere Zellreaktion leicht zu erkennen sind, wurden diese als Prüfstein gewählt.

Als Versuchstier diente die weiße Maus. *Leupold* fand bei der weißen Maus eine starke Reaktionsfähigkeit im Unterhautfettkörper zwischen den Schulterblättern. Es lag nun nahe, im Fettgewebe anderer Körperregionen durch Versuche ähnliche Veränderungen hervorzurufen. Es wurde daher folgende Versuchsanordnung gewählt. Bei weiblichen weißen Mäusen wurden in der Gegend der Brustdrüsen die Haare mit der Schere so kurz wie möglich abgeschnitten. Nach Desinfektion der Haut mit Alkohol wurde eine Hautfalte mit der Pinzette angehoben und die jeweils zu verwendende Lösung subkutan injiziert. Selbstverständlich wurde so steril wie möglich gearbeitet. In den folgenden 7 Tagen wurden die Tiere täglich 1 mal gespritzt. Am 8. Tage wurden sie getötet, die Haut im Gebiet von 2—3 Mammae mit dem darunterliegenden Fett herausgeschnitten und verarbeitet. In Stufenserien wurde alles Herausgeschnittene mikroskopisch untersucht. Verwendet wurden zu den Einspritzungen nur solche Mittel, die physiologischerweise im Körper vorkommen. Alle Stoffe wurden in doppelt destilliertem Wasser gelöst, später sogar teilweise in Leitfähigkeitswasser von Kahlbaum. — Bei diesem wird später darauf hingewiesen. — Auch bei den zu den Lösungen verwendeten Gefäßen wurde

sehr darauf geachtet, daß sie durchaus steril waren, um nach Möglichkeit alle störenden Verunreinigungen ausschalten zu können.

Wichtig für die zu erzielenden Resultate ist die Konzentration der Lösung. Die Meinungen der verschiedenen Autoren über dieses Problem in der Literatur stimmen darin überein, daß bei Salzen oft sehr geringe Konzentrationen starke Veränderungen im Gewebe hervorrufen. Sehr einleuchtend sind die Versuche, die *Heubner* in Göttingen anstellte, der mit geringsten Konzentrationen Wachstumsveränderungen an Paramaecien hervorrief. Er bestätigte die Anschauung, daß nach den biologischen Grundsätzen die ersten Wirkungen, die durch minimale Konzentrationen hervorgerufen waren und die gerade erkennbaren Veränderungen der Lebensfunktion rein funktioneller Art und oft morphologisch nicht erkennbar waren. Es ist bekannt, daß chemische Reizstoffe die verschiedenen Gewebe in verschieden hohem Maße reizen und verändern können. „Die alten Bezeichnungen Rubefacientia und Vesicantia und dergl. deuten bereits solche Wesensunterschiede an." (*Heubner*).

Nach diesen technischen Fragen sei auf die einzelnen Versuche eingegangen:

Für die erste Serie der Versuche wurden 7 Mäuse verwendet, die mit Soda behandelt wurden. Es wurde Na_2CO_3 in doppeltem Aqua dest. gelöst und ¼ ccm der betreffenden Lösung jeder Maus unter die Haut in der Gegend der Mammae gespritzt. Diese Injektionen wurden an 7 aufeinanderfolgenden Tagen wiederholt. Am 8. Tage wurden die Mäuse getötet. Die Anordnung dieses Versuches war folgende:

Maus	1	0,001%	Na_2CO_3
„	2	0,005%	„
„	3	0,01%	„
„	4	0,05%	„
„	5	0,1%	„
„	6	0,5%	„
„	7	1,0%	„

Es wurde bei den Lösungen der pH bestimmt. Es soll darum gleich an dieser Stelle einiges über die Wasserstoffionenkon-

zentration gesagt werden. Es ist bekannt, daß der Ablauf chemischer und physikalisch-chemischer Prozesse oft sehr wesentlich von der Wasserstoffionenkonzentration beeinflußt wird. Wenn man daher überhaupt an die Aufgabe herantreten will, sich mit intrazellulären chemischen Vorgängen zu beschäftigen, so wird man sich zunächst darüber klar sein müssen, in welchem Milieu diese Prozesse ablaufen. Jede wässerige Lösung enthält, ganz gleich ob sie neutral, sauer oder alkalisch ist, sowohl H- wie OH-Ionen. „Da die H-Ionen einer Lösung mit den OH-Ionen durch die Dissoziationsgleichung des Wassers in einem festen Verhältnis zueinander stehen, ist die Reaktion einer Flüssigkeit allein durch die Wasserstoff- oder Hydroxylionenkonzentration fest definiert. Es hat sich nun eingebürgert, allein die Wasserstoffionenkonzentration und nicht die Hydroxylionenkonzentration als Grundlage der Reaktion einer Flüssigkeit zu benutzen“ (*Dietrich*). Wir haben es mit einer neutralen Reaktion zu tun, wenn der pH 7,07 beträgt. Ist der pH kleiner als 7,07, ist die Reaktion sauer, ist er größer als 7,07, ist sie alkalisch.

Zur Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration wurde das von *Graeff* angegebene Verfahren mit Indikatoren gewählt, das recht brauchbar ist und physikalisch-chemisch als ausreichend befunden wurde. Diese Art der Bestimmung der Wasserstoffzahl hat ihren wesentlichen Vorteil gegenüber der sicher viel zuverlässerigeren elektrometrischen Messung mit Gasketten in der Kürze der Zeit, die man zur Untersuchung der Lösungen braucht. Indessen traten im Verlauf der Arbeit Bedenken auf, ob die Genauigkeit der Methode nach *Graeff* in allen Fällen ausreichend sei. Es wurde deshalb später diese Methode abgesetzt und die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration nach *Michaelis* vorgenommen. Bei den entsprechenden Versuchen wird weiter unten darauf hingewiesen werden.

Um auf den erwähnten Versuch zurückzukommen, muß gesagt werden, daß bei den Sodalösungen, die zur ersten Serie verwendet wurden, der pH betrug:

Maus	1	pH	ca. 7,5
„	2	„	„ 7,5
„	3	„	„ 8,5
„	4	„	„ 8,5
„	5	„	„ 8,5—9
„	6	„	9—10
„	7	„	10—11

Sämtliche Lösungen waren also alkalisch.

Beim Betrachten des mikroskopischen Bildes stellte sich heraus, daß der Befund nicht eindeutig war. Die Veränderungen, die durch die Injektion der Sodalösungen hervorgerufen wurden, glichen teilweise vollkommen dem Bau der normalen Mamma. Morphologisch ließ sich nicht nachweisen, welche Bildungen im Fettkörper der Mamma physiologisch und welche pathologisch waren. Vergleichsweise wurde eine Reihe von Präparaten von normalen Brustdrüsen weißer weiblicher Mäuse untersucht, die unter denselben Bedingungen lebten, wie die Versuchstiere. Dabei kam man zu der Überzeugung, daß trotz des schwer zu deutenden mikroskopischen Bildes die Präparate der Versuchstiere gegenüber den normalen Brustdrüsen der Kontrollmäuse deutliche Veränderungen aufwiesen, die auf die Verschiebung des Stoffwechsels durch die Injektionen mit Soda zurückgeführt wurden. Während man bei einer normalen Brustdrüse einer weiblichen Maus, die nicht trächtig ist, nur herdförmige gut geformte Drüsen im Fett fand, so ließ sich bei der ersten Serie bei Maus 2, 3, 4 und 5 doch eine leichte Infiltration von Rund-, Spindel- und Endothelzellen zwischen den Maschen des Fettgewebes feststellen. Die Infiltration nahm offensichtlich mit steigender Konzentration des Na_2CO_3 etwas zu und zeigte sich besonders deutlich bei Maus 6, die mit 0,5%igem Na_2CO_3 gespritzt war. Die Veränderungen waren hier im Fett besonders stark. Wenn man sich bei den angeführten Tieren bis jetzt auch noch im Unklaren sein mag, wie weit diese geringen Veränderungen durch die Behandlung hervorgerufen sein mögen, so beseitigt der mikroskopische Befund von Maus 7 doch jeden Zweifel.

Diese Maus wurde mit 1,0%iger Sodalösung gespritzt. Hier ist das Fett teilweise in eine einzige Drüse verwandelt, sodaß an diesen Stellen von normalem Fettgewebe nichts mehr übrig bleibt. Es liegt hier ein Drüsenlumen neben dem anderen, und fast jedes Lumen enthält einen Colloidpfropf; wir haben es also hier mit einer hochdifferenzierten Drüse zu tun. Es sei noch besonders darauf hingewiesen, daß bei dieser Maus keine Gravidität vorlag und es sich nicht etwa um eine Mamma lactans handelt.

In der zweiten Serie der Versuche wurden wieder 7 Mäuse benutzt und diesmal mit NaCl behandelt. Die Anordnung dieses Versuches glich vollkommen der der ersten Serie. Die Tiere wurden ebenfalls an 7 aufeinanderfolgenden Tagen unter die Brustdrüsen gespritzt und am 8. Tage getötet. Der Versuch war folgender:

Maus 8 0,001% NaCl
„ 9 0,005% „
„ 10 0,01% „
„ 11 0,05% „
„ 12 0,1% „
„ 13 0,5% „
„ 14 1,0% „

Der pH betrug bei den Lösungen von

Maus 8 pH 7,0—7,5
„ 9 „ 7,0—7,5
„ 10 „ 7,5—8,0
„ 11 „ 7,5—8,0
„ 12 „ 8,0—8,5
„ 13 „ 8,0—8,5
„ 14 „ 8,5—9,0

Alle Lösungen waren also wieder alkalisch.

Der mikroskopische Befund ergab bei dieser Serie nichts Sicheres. Bei Maus 8, 9 und 10 fanden sich nur geringe größtenteils kleinzellige, einige endothelzellige Infiltrationen zwischen dem Fettgewebe. Am stärksten war die Infiltration bei

Maus 12, die mit 0,1%iger Kochsalzlösung behandelt wurde. Während die Veränderungen sich bei den soeben genannten Mäusen diffus über den ganzen geformten Fettkörper erstreckten, so fanden sich bei Maus 11 und 14 viele kleine Herde von Zellansammlungen. Die Zellen waren auch hier teils Endothelzellen, zum größeren Teil aber Rundzellen. An Maus 13 ließ sich nichts Pathologisches nachweisen. Überhaupt waren die Ergebnisse dieser Serie viel weniger einleuchtend als bei dem ersten Versuch, da nicht zu erkennen war, wie weit die im Fett vorhandenen Drüsen physiologisch waren, und in welchem Maße sie durch die Behandlung mit den NaCl-Lösungen hervorgerufen waren.

In der dritten Serie wurden 7 Mäuse in der gleichen Weise wie bei den beiden ersten Serien 7 Tage lang mit KCl behandelt und am 8. Tage getötet. Der Versuch umfaßte folgende Tiere:

Maus	15	0,001%	KCl
„	16	0,005%	„
„	17	0,01%	„
„	18	0,05%	„
„	19	0,1%	„
„	20	0,5%	„
„	21	1,0%	„

Wie bei den beiden vorangegangenen Serien waren auch die zu diesem Versuch verwendeten Lösungen alkalisch. Ihr pH betrug bei

Maus	15	pH	ca.	7,0
„	16	„	„	7,5
„	17	„	„	8,5
„	18	„		8,5—9,0
„	19	„		8,5—9,0
„	20	„		9,0—10,0
„	21	„		8,5—9,0

Im mikroskopischen Bild sah man in sämtlichen Präparaten der 7 Mäuse nur wohlgeformte Drüsen im Mammage-

webe. Es fanden sich auch geringe diffuse Endothelien- und Rundzelleninfiltrationen. Jedoch waren keine Veränderungen aufzuweisen, die irgendwie von der normalen Struktur der Mamma abwichen.

Um zu sehen, ob eventuell die Menge der injizierten Lösungen irgendeinen entscheidenden Einfluß auf das Gewebe ausüben würde, wurde die vierte Serie angesetzt, die sich von der dritten Serie nur dadurch unterschied, daß von denselben Lösungen nicht ¼ ccm, sondern ½ ccm eingespritzt wurde. Es war der Versuch demnach folgender:

Maus	22	½ ccm	0,001%	KCl
„	23	„ „	0,005%	„
„	24	„ „	0,01%	„
„	25	„ „	0,05%	„
„	26	„ „	0,1%	„
„	27	„ „	0,5%	„
„	28	„ „	1,0%	„

Der pH ist derselbe wie von der dritten Serie.

Im mikroskopischen Bild ließ sich kein Unterschied gegenüber der dritten Serie feststellen. Irgendwelche Veränderungen im Fettkörper, die auf die Behandlung der Mäuse mit KCl zurückzuführen wären, ließen sich nicht aufweisen. In Maus 24 schien eine vermehrte Drüsenbildung und in Maus 26 eine vermehrte herdartige Endothelwucherung zu bestehen. Jedenfalls waren die Veränderungen nicht eindeutig.

Wenn man überhaupt auf die bisher angeführten vier Versuche zurückblickt, so muß man schon sagen, daß die Arbeit über die Veränderungen im Mammagewebe insofern etwas unbefriedigend ist, als sich nie sicher feststellen läßt, wo das normale drüsige Gewebe der Mamma aufhört und wo das pathologische Wachstum infolge der Behandlung mit den verschiedenen Lösungen anfängt. Trotzdem war deutlich eine Beeinflussung im Wachstum der Zellen durch die Verschiebung des Stoffwechsels nachzuweisen.

Um aber auch die kleinsten Veränderungen, die durch die Behandlung hervorgerufen wurden, einwandfrei feststellen

zu können, wurde von nun an eine andere Versuchsanordnung getroffen. In den nun folgenden Versuchen wurde den weißen Mäusen die betreffende Lösung zwischen die Schulterblätter unter die Haut injiziert, ohne daß ein Schnitt angelegt wurde im Gegensatz zu *Leupold,* der bei seinen Versuchen erst einen Schnitt anlegte von 2—3 mm Länge und später die Lösungen in die Nachbarschaft der Wunde unter die Haut spritzte. Gegenüber den Versuchen im Fettkörper der Brustdrüsen erwies sich hier der Fettkörper auf dem Rücken der Mäuse als sehr geeignet, weil der histologisch eindeutige Befund des normalen Fettgewebes auch die geringste Reaktion erkennen läßt. Außerdem wurde von jetzt ab nur noch eine einmalige Injektion vorgenommen; nach einigen Tagen wurden die Mäuse getötet und die Haut mit dem daranhängenden Fettkörper zusammen mit dem geformten Fett unter den Schulterblättern, dem sog. „drüsigen Fett" herausgeschnitten.

Das Fett, das man zwischen den Schulterblättern findet, ist nämlich verschiedener Art. Man unterscheidet erstens das normale Unterhautfett am Nacken und zweitens den „braunen Fettkörper" nach *Hammar,* das „drüsige Fett" von *Hübschmann.* Es ist dies die Interscapulardrüse, die Winterschlafdrüse mancher Nagetiere. *Hübschmann* sagt: „Die Zellen nähern sich in ihren Eigenschaften mehr den Bindegewebszellen. Die Läppchen erscheinen dann als viel zellreichere Gebilde, weil die Kerne wegen der Kleinheit der Zellen viel enger aneinander liegen, wozu noch die Kerne der Kapillarendothelien kommen. Das sind dann Bilder, wie man sie bei atrophischen Säuglingen auch im subkutanen Fettgewebe finden kann." *Hübschmann* glaubt, daß dieses „drüsige Fettgewebe" später in gewöhnliches weißes Fettgewebe übergeht, was auch *Cramer* behauptet. Er fand dieses „drüsige Fett" ebenfalls beiderseits am Thymus, seitlich über der Fossa supraclavicularis und längs der Art. subclavia.

Hammar fand dieses „braune Fett" in der Umgebung der Nebenniere beim Menschen, ebenso *Cramer.* Es ist anzunehmen, daß dieses drüsige Fett irgendeine Funktion haben muß. Von einigen Autoren wird es als ein Stoffwechselorgan ange-

sprochen. Im Großen und Ganzen ist nur zu sagen, daß ein abschließendes Urteil über dieses Organ noch nicht gefällt ist.

Für die folgenden Versuche wurde ein Natriumsalz gewählt, da die Na-Ionen von besonderer Wirksamkeit zu sein schienen. In einigen Serien wurde nur Soda in verschiedenen Konzentrationen den weißen Mäusen eingespritzt, in anderen Soda mit anderen Stoffen kombiniert. Da aber alle kommenden Versuche auf das Soda zurückgreifen, so sollen jetzt erst die Na_2CO_3-Serien beschrieben werden. Bei dieser Gelegenheit soll erinnert werden an die erste Serie der Mammaversuche, die bei Maus 7, die mit 1,0% Na_2CO_3 behandelt wurde, sehr starke Veränderungen zeigte.

Die fünfte Serie umfaßte 7 Versuchstiere, die mit verschiedenen Konzentrationen von Na_2CO_3 behandelt wurden, und die die Grundlage aller folgenden Versuche bildet. Die Tiere wurden einmal mit ½ ccm der folgenden Lösung zwischen den Schulterblättern unter die Haut injiziert und am 4. Tage getötet.

Maus	29	0,000001%	Na_2CO_3
„	30	0,00001%	„
„	31	0,0001%	„
„	32	0,001%	„
„	33	0,01%	„
„	34	0,1%	„
„	35	1,0%	„

Der pH der einzelnen Lösungen betrug nach *Michaelis* bei

Maus	29	pH	6,8
„	30	„	7,0
„	31	„	6,8
„	32	„	6,4
„	33	„	6,8
„	34	„	7,0
„	35	„	8,4

Der mikroskopische Befund dieser Serie zeigte mannigfaltige Veränderungen gegenüber dem Normalen. Maus 30

wies leider eine starke Nekrose auf. Bei Maus 31, 32 und 34 ließen sich keine bedeutenden Veränderungen feststellen. Es waren hier nur geringe diffuse zellige, meist rundzellige Infiltrationen vorhanden; außerdem waren hier überall die Lymphspalten stark erweitert. Viel stärker waren die Veränderungen bei Maus 33, die mit 0,01% Soda gespritzt wurde. Der Unterhautfettkörper ging hier teilweise vollkommen in drüsiges Fett über. Auch hier waren viele erweiterte Lymphgefäße; außerdem wies der Fettkörper viele Drüsenlumina und quergetroffene Drüsengänge auf, die mit Zylinderepithel ausgekleidet waren, und in deren Umgebung sich Anhäufungen von Rundzellen, größtenteils aber Endothelzellen befanden. Diese Veränderungen nahmen an Stärke zu bei Maus 29, die mit 0,00001% Na_2CO_3-Lösung behandelt wurde, und waren am ausgeprägtesten bei Maus 35, der man 1,0%iges Na_2CO_3 injizierte. Während bei Maus 33 die Drüsenlumina im Unterhautfettkörper meist vereinzelt waren so lagen bei Maus 29 und 35, also bei 0,000001%igem und 1,0%igem Na_2CO_3 meist deren mehrere zusammen. Auch waren hier wohlgeformte Ausführungsgänge vorhanden. In diesen und den kleineren Drüsenlumina war teilweise ein colloidaler Inhalt zu finden.

Als Kontrollversuch wurde eine kleine Serie von 2 Mäusen angesetzt, die wieder mit Soda behandelt wurden. Diesen wurde 1 mal ½ ccm der Lösung subkutan zwischen den Schulterblättern injiziert, die Tiere wurden erst am 5. Tage getötet. Diese sechste Serie umfaßte:

Maus 36 0,00001% Na_2CO_3
„ 37 1,0% „

Der pH betrug bei den Lösungen nach *Michaelis*

Maus 36 pH 7,0
„ 37 „ 8,4

Die Lösungen waren also alkalisch. Der mikroskopische Befund dieses Versuches bestätigte nicht ohne weiteres die bisherigen Erfahrungen mit Na_2CO_3, da die Veränderungen nicht so massig waren wie bei der letzten Serie. Vielleicht wäre der Unterschied darin zu suchen, daß die Mäuse 1 Tag länger

im Versuch waren. Bei beiden Tieren fand man im Unterhautfett, das wieder teilweise in drüsiges Fett überging, erweiterte Lymphgefäße. Während im übrigen bei Maus 36 neben zelliger Infiltration nur Andeutungen von Drüsenlumina vorhanden waren, konnte man bei Maus 37, die wieder mit 1,0%igem Soda behandelt war, doch eine stärkere Endothelreaktion und einige ausgesprochene Drüsenbildungen im Fett feststellen.

Schließlich wurde noch ein zweiter Kontrollversuch mit Na_2CO_3 angesetzt. Hier muß betont werden, daß Na_2CO_3 in Kahlbaums Leitfähigkeitswasser gelöst wurde. Es können bei den Veränderungen hier Momente eine Rolle spielen, die sonst bei den Versuchen in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurden. Diese siebente Serie umfaßte 3 Tiere, denen 1 mal $\frac{1}{2}$ ccm injiziert wurde, wie immer zwischen den Schulterblättern und die nach weiteren 4 Tagen getötet wurden. Sie waren also genau so lange im Versuch wie die Tiere von Serie 5. Diese Serie umfaßte:

Maus 38 0,000001% Na_2CO_3
„ 39 0,00001% „
„ 40 1,0% „

Der pH war natürlich derselbe wie in den Lösungen vorher, nämlich nach *Michaelis* bei

Maus 38 pH 6,8
„ 39 „ 7,0
„ 40 „ 8,4

Das mikroskopische Bild ließ bei allen 3 Mäusen erweiterte Lymphgefäße erkennen. Oft ging das Drüsenfett in normales Fett über. Bei Maus 38 und 40 waren diffuse Rundzelleninfiltrationen im Fettkörper vorhanden, bei Maus 38 verhältnismäßig spärliche Drüsenbildung und einige quer getroffene Ausführungsgänge. In den Lumina war etwas Colloid zu sehen. Am ausgeprägtesten waren bei dieser Serie die Veränderungen bei Maus 39, der man 0,00001%iges Soda injiziert hatte. Hier fand man im Unterhautfettkörper viele herdförmige Anhäufungen von Endothelzellen und dazwischen ver-

einzelte Rundzellen. Inmitten der Zellansammlungen befanden sich oft Drüsenlumina und große Ausführungsgänge, die mit schönem Zylinderepithel ausgekleidet waren.

Aus diesen Versuchen mit reiner Sodalösung ergab sich, daß Soda am stärksten wirkt in 1.0%iger Lösung, dann bei 0,00001%iger bzw. 0,000001%iger Lösung. Wenn auch die Reaktionen an den Saftspalten des Fettgewebes bedeutend stärker waren in Serie 5 und 6, in denen Na_2CO_3 in doppeltem Aqua dest. gelöst war, als in Serie 7, in der man Soda in Kahlbaums Leitfähigkeitswasser gelöst hatte, so zeigte Serie 7 bei denselben Konzentrationen doch relativ starke Veränderungen. Im übrigen beziehen sich alle Versuche dieser Arbeit auf Soda in Aqua dest. mit Ausnahme der letzten beiden, in denen auch Leitfähigkeitswasser zur Verwendung kam. Aus den oben beschriebenen Versuchen 5—7 mit Sodalösung allein ging ferner hervor, daß ein Reiz auf irgendwelche Zellneubildungen nur bei bestimmten Konzentrationen hervorgerufen wird. Es wird darum bei den späteren Versuchen immer auf diese Konzentrationen zurückzugreifen sein, die für Soda die günstigsten schienen.

Um zu beweisen, daß die Reaktion der Salzlösungen von großem Einfluß auf die Zell- und Gewebsneubildung an den Lymphbahnen ist, wurde für die folgende Serie ein dem Soda verwandtes Salz gewählt. Dem Na_2CO_3 soll das $NaHCO_3$ gegenüber gestellt werden, das sich von Na_2CO_3 dadurch unterscheidet, daß es viel weniger alkalisch ist.

Serie 8 umfaßt 7 weiße Mäuse, die 1 mal mit ½ ccm von verschiedenen konzentrierten $NaHCO_3$-Lösungen subkutan in der Nackengegend behandelt und 4 Tage später getötet wurden.

Maus	41	0,000001%	$NaHCO_3$
„	42	0,00001%	„
„	43	0,0001%	„
„	44	0,001%	„
„	45	0,01%	„
„	46	0,1%	„
„	47	1,0%	„

Der pH wurde nach *Michaelis* bestimmt; es ergaben sich folgende Werte bei den Lösungen von

Maus	41	pH	5,6
„	42	„	5,4
„	43	„	5,4
„	44	„	6,0
„	45	„	6,8
„	46	„	8,0
„	47	„	8,0

Die Werte von Maus 41—45 lagen also im saueren, die von Maus 46 und 47 in alkalischen. Das mikroskopische Bild zeigte durchweg bei allen Mäusen erweiterte Lymphgefäße. In einigen Präparaten waren die Haarbälge in der Haut vermehrt; vereinzelt fanden sich Riesenzellen im drüsigen Fettkörper. Mit Ausnahme von Maus 43 und 47 zeigte sich im mikroskopischen Bild teilweise sehr vereinzelt ein Drüsenlumen oder auch oft nur die ersten Anfänge eines Lumens. Im großen Ganzen war der geformte Fettkörper unverändert. Bei fast allen Präparaten ging der Unterhautfettkörper in drüsiges Fett über.

Gegenüber den Sodaversuchen waren die Ergebnisse gering. Es ist anzunehmen, daß die verschiedenen Reaktionen der Na_2CO_3- bzw. der $NaHCO_3$-Lösungen so verschiedene Grade der Wirksamkeit zur Folge hatten. In den nächsten Serien sollte jetzt die Wirksamkeit eines anderen anorganischen Salzes ausprobiert werden. Einige Versuche von *Leupold* mit $MgCl_2$ hatten ergeben, daß es starke reaktive Veränderungen an den Lymphspalten hervorrief, wenn man es in 0,00001%iger und 0,1%iger Verdünnung gab. Die beiden nun folgenden Versuche machten es sich also zur Aufgabe, das Verhalten des $MgCl_2$ zusammen mit Na_2CO_3 zu prüfen.

Serie 9 verwendete das 0,00001%ige $MgCl_2$ mit verschiedenen Na_2CO_3-Konzentrationen. Wieder wurde ½ ccm der betreffenden Lösung den Mäusen subkutan zwischen die Schulterblätter gespritzt. Am 4. Tag wurden die Versuchstiere getötet. Dieser Versuch bestand aus:

Maus	48	$MgCl_2$	0,00001%			
„	49	„	0,00001%	+	Na_2CO_3	0,00001%
„	50	„	0,00001%	+	„	0,0001%
„	51	„	0,00001%	+	„	0,001%
„	52	„	0,00001%	+	„	0,01%
„	53	„	0,00001%	+	„	0,1%
„	54	„	0,00001%	+	„	1,0%

Im mikroskopischen Bild ließen sich nur geringe Veränderungen feststellen. In Maus 49 und 51—54 waren viele erweiterte Lymphgefäße vorhanden. Teilweise war der Unterhautfettkörper mit einigen Rundzellen infiltriert. Bei den Mäusen 48, 50, 51, 52 und 54 kam es auch zu einer geringen Bildung von vereinzelten Drüsenlumina, die wohl bei Maus 50, die mit $MgCl_2$ 0,00001% + Na_2CO_3 0,0001% behandelt war, am ausgesprochensten waren. Hier war in der Umgebung der Drüsenlumina eine geringe Anhäufung von Endothelien vorhanden. Bei Maus 54 wäre noch die Vermehrung der Haarbälge zu erwähnen.

Überraschenderweise ergab sich bei diesem Versuch, daß im Gegensatz zu sonstigen Versuchen mit $MgCl_2$ dieses Salz in dieser Serie wenig wirksam schien. Die anscheinend starke Wirksamkeit des $MgCl_2$ bei früheren Versuchen ist wohl darauf zurückzuführen, daß damals das $MgCl_2$ mit Aqua dest. angesetzt war, das aus gechlortem Leitungswasser gewonnen und wahrscheinlich dadurch von Verunreinigungen nicht frei war. Wesentlich aber ist, daß der Zusatz von 0,00001%igem $MgCl_2$ zu Na_2CO_3 die Wirksamkeit von Na_2CO_3 allein stark hemmt. Dies trifft auch vor allem zu für die Konzentrationen, bei denen Soda allein starke Veränderungen hervorrief, nämlich wenn es in 0,00001%iger und 1,0%iger Verdünnung gegeben wurde. Sehr leicht kann auch beim Abwägen des Salzes ein Fehler unterlaufen, da das $MgCl_2$ stark hygroskopisch ist und ein genaues Arbeiten dadurch stark beeinträchtigt wird. Dasselbe dürfte auch für den kommenden Versuch gelten, der mit dem vorigen zusammen angesetzt wurde.

ste Veränderung ließ sich bei Maus 65 feststellen, der man 0,00005%iges $MgCl_2$ injiziert hatte. Auch hier traten die Drüsenbildungen herdförmig auf; und zwar lagen oft viele Drüsenlumina und Ausführungsgänge nebeneinander. In den Lumina war teilweise ein Colloid enthalten. Im drüsigen Fett fanden sich vereinzelt Riesenzellen. Zu erwähnen wäre noch, daß sich bei Maus 62 und 64 eine starke Vermehrung der Haarbälge der Haut gebildet hatte.

Diese Serie bestätigt also die schon erwähnte Annahme, daß den Mg-Ionen eine besonders starke Reizwirkung auf das Gewebe beizumessen ist. Was die Beeinflussung des $MgCl_2$ auf Na_2CO_3 anbetrifft, sei zur Übersicht auf die unten angefügte Tabelle I verwiesen.

Im nächsten Versuch wurde noch einmal im Anschluß an die Arbeiten von *Matzky,* über die sie in einer Doktordissertation berichtet, ein Kohlehydrat ausprobiert, um zu prüfen, in welcher Hinsicht es an den Lymphbahnen im Unterhautfettkörper die Wirkung des Na_2CO_2 beeinflußt.

Es wurde Glykogen gewählt. Serie 12 umfaßte 6 Mäuse, die einmal mit ½ ccm der Lösung gespritzt und 5 Tage später getötet wurden:

Maus	68	Glykogen	0,0004%		
„	69	„	4,0%		
„	70	„	0,0004%	+ Na_2CO_3	0,00001%
„	71	„	0,0004%	+ „	1,0%
„	72	„	4,0%	+ „	0,00001%
„	73	„	4,0%	+ „	1,0%

Das mikroskopische Bild zeigte deutlich wieder eine Erweiterung der Lymphgefäße und eine diffuse Infiltration des Unterhautfettkörpers mit Rundzellen und vielen Endothelzellen. Bei allen Mäusen in diesem Versuch kam es zur vereinzelten Drüsenlumenbildung. Am ausgesprochensten waren diese bei Maus 70, die mit 0,0004%igem Glykogen + 0,00001%igem Na_2CO_3 behandelt wurde, also ein Gemisch von einer stark verdünnten Sodalösung und einer sehr verdünnten Kohlehydratlösung. Es kam hier zu herdförmigen Anhäufungen von

vielen Drüsenlumina, sodaß teilweise ein kleiner Fettlappen durch eine gut differenzierte Drüse ersetzt wurde, die auch einzelne Ausführungsgänge enthielt. Die Lumina waren mit Zylinderepithel ausgekleidet und teilweise mit Colloid gefüllt.

Wenn man den Befund, den die Mäuse ergeben hatten, die nur mit 0,00001%igem Na_2CO_3 gespritzt waren, vergleicht mit dem Befund von der soeben angeführten Maus 70, so kommt man zu dem Schluß, daß die Glykogenlösung die Wirkung von dem verdünnten Soda nur noch gesteigert hat, während es die Reaktionsfähigkeit von der konzentrierteren 1,0%igen Sodalösung unbedingt hemmte. Die Gesetzmäßigkeit, die den Reaktionen von Kombinationen verschiedenartiger Stoffe etwa zu Grunde liegt, müßte in weiteren Versuchen noch ermittelt und geprüft werden.

Da die Behandlung mit 0,0004%igem Glykogen und mit $MgCl_2$ recht gute Erfolge im Wachstum der Endothelien im Unterhautfettkörper gehabt hatte, so wurde ein einmaliger Versuch unternommen, in dem die Mäuse mit einer Lösung gespritzt wurden, in der sowohl Glykogen als auch $MgCl_2$ als auch Na_2CO_3 enthalten war. Von dem Kohlehydrat als auch von den beiden Salzen wurden die Konzentrationen gewählt, die, wenn sie allein ohne Zusatz angewendet wurden, die besten Resultate erzielt hatten.

Diese dreizehnte Serie umfaßte 6 Tiere, die in alter Weise mit ½ ccm der betreffenden Lösung gespritzt und am 4. Tage getötet wurden.

Maus	74	Glyk.	0,0004%	+	$MgCl_2$	0,00001%	+ Na_2CO_3 0,000001%
„	75	„	0,0004%	+	„	0 00001%	+ „ 0,00001%
„	76	„	0,0004%	+	„	0,00001%	+ „ 1,0%
„	77	„	0,0004%	+	„	0,1%	+ „ 0,000001%
„	78	„	0,0004%	+	„	0,1%	+ „ 0,00001%
„	79	„	0,0004%	+	„	0,1%	+ „ 1,0%

Das mikroskopische Bild dieser Tiere zeigte nur geringe Veränderungen. Teilweise waren nur erweiterte Lymphgefäße aufzufinden, teilweise fand sich viel drüsiges Fett im Unterhautfettkörper. Zu bemerken wäre die vermehrte Bil-

dung von Haarbälgen in der Haut bei Maus 78. Maus 76, 78 und 79 zeigten eine diffuse Infiltration von Rundzellen und teilweise Endothelzellen im Fett, die nur selten, aber doch deutlich in ein vereinzeltes Drüsenlumen überging. Die stärksten, wenn auch nicht sehr erheblichen Veränderungen waren bei Maus 77 vorhanden, die mit einer Lösung von

0,0004% Glykogen + 0,1% $MgCl_2$ + 0,000001% Na_2CO_3

gespritzt wurde. Es waren hier viele vereinzelte Drüsenlumina und verzweigte Ausführungsgänge zu finden, die mit hohem Zylinderepithel ausgekleidet waren und teilweise Colloid enthielten. In der Umgebung dieser Lumina befanden sich mehr oder weniger starke Ansammlungen von Endothelzellen.

Im ganzen muß gesagt werden, daß mehrere Stoffe zusammen ihre gegenseitige Wirkung aufheben, bzw. einschränken. Wie weit diese Annahme zutrifft, müßte Untersuchungen überlassen bleiben, die eine größere Variation von den einzelnen Konzentrationen der Lösungen aufweisen, als es bei diesem einmaligen Versuch möglich war.

Zur Prüfung, ob auch noch andere organische Körper die Na_2CO_3-Wirkung in irgendeiner Weise beeinflussen, wurde dieses Salz mit Eiweiß und seinen Abbauprodukten zusammen gegeben.

Die vierzehnte Serie behandelte 6 weiße Mäuse mit Soda und Eieralbumin. Von Kahlbaums Eieralbumin wurde eine gesättigte Lösung angesetzt, die als konzentriert zu betrachten war. Diese konzentrierte Lösung wurde dann weiter auf 0,0001 verdünnt. Die Tiere wurden wie immer mit ½ ccm der Lösung gespritzt und 4 Tage später getötet. Dieser Versuch umfaßte

Maus 80	Eieralbumin	auf 0,0001 verd.			
„ 81	„	konzentriert			
„ 82	„	auf 0,0001 verd.	+	Na_2CO_3	0,00001%
„ 83	„	„ 0,0001 „	+	„	1,0%
„ 84	„	konzentriert	+	„	0,00001%
„ 85	„	„	+	„	1,0%

Der pH der einzelnen Lösungen betrug bei

Maus 80 pH 7,8
„ 81 „ 7,0
„ 82 „ 8,5
„ 83 „ 9,0—10,0
„ 84 „ 6,5—7,0
„ 85 „ 9,0—10,0

Die Lösungen reagierten also alkalisch, die von Maus 81 und 84 vielleicht neutral. Bei allen Mäusen war im mikroskopischen Bild eine starke Endothelwucherung an den Lymphbahnen im Unterhautfettkörper neben erweiterten Lymphspalten festzustellen. Diese diffuse Endothelwucherung war am geringsten bei Maus 85, die mit

konzentriertem Eieralbumin + 1,0% Na_2CO_3

behandelt wurde. Man fand also hier wieder die Gesetzmäßigkeit bestätigt, soweit man bei den durch die Behandlung erzielten Veränderungen überhaupt von einer gewissen Gesetzmäßigkeit sprechen kann. Daß auch hier Ausnahmen bei der Regel bestehen, braucht wohl nicht betont zu werden. Man fand bei der erwähnten Maus 85 nämlich, daß eine relativ konzentrierte Lösung die Wachstumsbildung hemmt, die man mit 1,0%iger Sodalösung allein erzielte. Am meisten ausgeprägt waren die Veränderungen bei Maus 81, der man nur konzentriertes Eieralbumin spritzte. Maus 85 wies im Fettkörper nur andeutungsweise vereinzelte Drüsenlumina auf; trotzdem waren diese ersten Anfänge schon mit Colloid gefüllt. Maus 82 war frei von Drüsenbildung und zeigte nur erweiterte Lymphspalten. Maus 84, die mit

konzentriertem Eieralbumin + 0,00001%igem Na_2CO_3

behandelt wurde, zeigte viele solide Nester von Endothelansammlungen mit ausgesprochenen Drüsenbildungen und Ausführungsgängen und viel colloidalem Inhalt. Diese Drüsenbildungen nahmen an Quantität sehr zu bei Maus 81, der nur konzentriertes Eieralbumin injiziert wurde. Das Unterhautfettgewebe war stark mit Rund- und Spindelzellen und Endothelien infiltriert; dazwischen waren einige Leukozyten

eingestreut. Es kam hier zu so starken Drüsenbildungen mit vielen quergetroffenen Ausführungsgängen, daß teilweise vom normalen Fettgewebe wenig übrig blieb. Die Lumina waren mit viel Colloid angefüllt. Am ausgesprochensten waren die durch die 1,0%ige Na_2CO_3 + auf 0,0001 verdünnte Eieralbuminlösung hervorgerufenen Drüsen mit Colloidbildung bei Maus 83. Hier waren noch stärker als bei Maus 81 die Fettläppchen oft ganz in eine große gut differenzierte Drüse umgewandelt.

Gerade diese letzte Serie zeigt deutlich, daß viele Faktoren dazu beitragen, um irgendeine Zell- und Gewebsneubildung hervorzurufen, und daß diese Vorgänge, seien sie physikalischer oder physikalisch-chemischer Art, nicht wahllos ineinander greifen, sondern daß gewisse Gesetze dahinter stecken, die eine bestimmte Reaktion auslösen. Diese Gesetze bis ins kleinste zu erforschen, wird die Arbeit der Zukunft sein.

Grob schematisch läßt sich aus der letzten Serie nur wieder die Regel aufstellen, daß eine konzentrierte Lösung die Wirkung der relativ konzentrierten 1,0%igen Sodalösung hemmt (Maus 85), daß ebenfalls eine stark verdünnte Lösung die Reaktion der verdünnten 0,00001%igen Sodalösung stark beeinträchtigt (Maus 82). Dagegen fördert eine konzentrierte Lösung die Wachstumstendenz der verdünnten 0,00001%igen Sodalösung in erheblichem Maße (Maus 84); desgleichen verstärkt eine verdünnte Eieralbuminlösung die an sich schon starke Reizwirkung der relativ konzentrierten 1,0%igen Sodalösung (Maus 83).

Es erhoben sich aber Bedenken, ob das verwendete Kahlbaumsche Eieralbumin völlig frei war von Verunreinigungen durch irgendwelche Salze. Um diese Frage zu klären, wurde von dem verwendeten Eieralbumin ein qualitative Analyse gemacht. Diese ergab Spuren von Magnesium, NH_4, Cl, Na und K.

Um diese Fehlerquelle auszuschließen wurde das für die nächste fünfzehnte Serie verwendete Eieralbumin der Elektrodialyse unterworfen. Mit diesem dialysierten Eieralbumin wurden die aus der unten folgenden Aufstellung er-

sichtlichen Lösungen hergestellt und den Mäusen in der üblichen Weise zwischen die Schulterblätter subkutan gespritzt. Außerdem unterschied sich dieser Versuch insofern von den vorhergehenden, als die Tiere erst am 6. Tage nach der Injektion getötet wurden. Der Versuch umfaßte folgende 6 Mäuse:

Maus 86	0,04% Eieralbumin		
„ 87	4,0% „		
„ 88	0,04% „	+ 0,00001%	Na_2CO_3
„ 89	0,04% „	+ 1,0%	„
„ 90	4,0% „	+ 0,00001%	„
„ 91	4,0% „	+ 1,0%	„

Das mikroskopische Bild bei allen diesen Mäusen zeigte recht minimale Ergebnisse. Die Lymphspalten zwischen den Maschen des Fettgewebes waren etwas erweitert. Teilweise ging das drüsige Fett in das normale Fett über. Bei Maus 86, 88 und 89 fand sich nur eine leichte diffuse Rundzelleninfiltration im Fett; bei Maus 87, 90 und 91 kam es zu einer ganz leichten Andeutung von einer Drüsenlumenbildung.

Dieser Versuch beweist also die oben ausgesprochene Annahme, daß für den guten Erfolg der vorigen Serie die Verunreinigungen des Eieralbumins mit verantwortlich zu machen sind. Man hat also den Eindruck, daß die außerordentlichen Erfolge von Serie 14 nicht allein auf das Eieralbumin, sondern auch auf andere Stoffe zurückzuführen sind. Es ist vielleicht auch das Magnesium, das die qualitative Analyse ergab und das, wie in den Serien 9—11 nachgewiesen wurde, von großem Einfluß auf Zell- und Gewebsneubildung ist. Außerdem haben sicher bei der in Serie 14 verwendeten Eieralbuminlösung noch andere Ionen, die durch die Dialyse im fünfzehnten Versuch teilweise, wenn auch nicht vollständig ausgeschaltet wurden, eine Rolle gespielt. Welche Ionen es aber waren, ist im einzelnen nicht zu entscheiden.

Um möglichst sicher gehen zu können, wurde im folgenden Versuch — Serie 16 — noch eine Serie von weißen Mäusen mit dialysiertem Eieralbumin behandelt. Der Versuch unterschied sich vom vorhergehenden durch eine anders ge-

wählte Konzentration. Er umfaßte 7 Mäuse, die alle mit 0,8%igem Eieralbumin zusammen mit verschiedenen Sodakonzentrationen behandelt wurden. Die Technik der Injektion war dieselbe wie in allen anderen Versuchen. 4 Tage nach der Injektion wurden die Versuchstiere wieder getötet. Der Versuch behandelte die folgenden Mäuse:

Maus 92	0,8%	Eieralbumin		
„ 93	0,8%	„	+ 0,00001%	Na_2CO_3
„ 94	0,8%	„	+ 0,0001%	„
„ 95	0,8%	„	+ 0,001%	„
„ 96	0,8%	„	+ 0,01%	„
„ 97	0,8%	„	+ 0,1%	„
„ 98	0,8%	„	+ 1,0%	„

Die Veränderungen im mikroskopischen Bild waren bei dieser Serie viel weitgehender als bei dem letzten Versuch. Auch hier waren wie meist in den Präparaten erweiterte Lymphspalten sichtbar. Die geringsten Veränderungen zeigte Maus 98, die mit

0,8% Eieralbumin + 1,0% Na_2CO_3

behandelt war, deren Unterhautfettkörper nur etwas mit Rund- und Spindelzellen diffus infiltriert war. Dann folgte Maus 97, die eine starke zellige Reaktion im Unterhautfettkörper aufwies, die aber schon die ersten Anfänge von Drüsenlumenbildung erkennen ließ. Maus 92 zeigte viele einzelne und zusammenliegende Drüsenlumina, die mit einem auffallend hohen Zylinderepithel ausgekleidet waren. Bei Maus 95 waren sehr viele solide Nester von Ansammlungen von Rundzellen und Endothelien vorhanden, die sich sehr oft um ein mit Colloid gefülltes Drüsenlumen herum gruppierten. Die Menge der Veränderungen bei dieser Maus glich denen von Maus 93, der

0,8% Eieralbumin + 0,00001% Na_2CO_3

gespritzt war. Nur trat hier die Anhäufung von Rundzellen und Endothelien in den Hintergrund; statt dessen fanden sich zahlreiche Nester von Drüsen und viele vereinzelte Drüsenlumina und Ausführungsgänge

mit zahlreichen Colloidbildungen. In vermehrtem Maße zeigte diese Veränderungen Maus 94. Hier befanden sich im Unterhautfettgewebe zahlreiche scharf umschriebene solide Nester quer und schräg getroffener Drüsen und Drüsengänge, in deren Umgebung relativ wenig Infiltration vorhanden war. Auch die Colloidbildung war nicht so reichlich wie bei den oben beschriebenen Mäusen. Maus 98 bestätigte also wieder die Regel, daß eine relativ hoch konzentrierte Lösung die Wirkungsfähigkeit des 1,0% Na_2CO_3, das schon verhältnismäßig stark konzentriert war, sehr herabsetzte, während bei Maus 93 und 94 diese starke 0,8%ige Eieralbuminlösung die an sich schon wachstumsanregende Wirkung einer dünnen 0,00001%igen und 0,0001%igen Sodalösung steigerte. Die Veränderungen im Fettkörper bei dieser letzten Serie aber erreichten ihren Höhepunkt bei Maus 96, die mit

0,8% Eieralbumin + 0,01% Na_2CO_3

behandelt wurde. Es war hier bemerkenswert, daß das normale großmaschige Fettgewebe hier fast überhaupt vollkommen geschwunden war und sich in drüsiges Fett umgewandelt hatte. Außer den Riesenzellen im drüsigen Fett zeigte der Fettkörper eine so starke Reaktion, daß teilweise die Fettläppchen vollkommen in eine gut differenzierte Drüse umgewandelt waren. Es lag hier ein Drüsenlumen neben dem anderen, dazwischen große Ausführungsgänge. In sämtlichen Lumina waren viele Colloidbildungen vorhanden.

Diese Stichprobe mit den verschiedenen Variationen der Sodakonzentration ergab, daß besonders starke Veränderungen erzielt wurden bei der sonst von mir nicht verwendeten Konzentration von 0,01% Sodalösung. Sämtliche in Frage kommenden Konzentrationen durchzuprüfen würde aber über den Rahmen dieser Arbeit weit hinausgehen.

Zusammenfassend läßt sich über diesen nicht abgebauten Eiweißkörper, das Eieralbumin sagen, daß er selbst schon einen zellneubildenden Einfluß ausübt an den Lymphbahnen des Fettgewebes, daß diese Wirkung aber sehr gesteigert wird durch Hinzugabe von Na_2CO_3. Eine Übersicht über die Versuche mit Eieralbumin gibt die unten angeführte Tabelle II.

In den nun folgenden Serien wurde Soda zusammen mit einigen Aminosäuren, den Produkten der hydrolytischen Spaltung der Eiweißkörper, untersucht.

Serie 17 prüfte das Verhalten von Leucin, der Aminoisokapronsäure $(CH_3)_2 : CH . CH_2 . CH (NH_2) . COOH$. Leucin gehört also zu den einbasischen Monoaminosäuren. Der Versuch umfaßte 8 Mäuse, die wie in allen vorigen Versuchen 1 mal mit ½ ccm jeder betreffenden Lösung zwischen den Schulterblättern gespritzt und am 4. Tage getötet wurden. Zu dieser Serie gehörten:

Maus	99	Leucin	0,0004%		
„	100	„	4,0%		
„	101	„	0,0004%	+ Na_2CO_3	0,000001%
„	102	„	0,0004%	+ „	0,00001%
„	103	„	0,0004%	+ „	1,0%
„	104	„	4,0%	+ „	0,000001%
„	105	„	4,0%	+ „	0,00001%
„	106	„	4,0%	+ „	1,0%

Das mikroskopische Bild von Maus 99 und 100, die beide nur mit Leucin gespritzt waren, ergab im Unterhautfettkörper zahlreiche Infiltrationen von Rundzellen und einigen Endothelzellen. Während diese Infiltrationen bei Maus 100 sehr diffus über das ganze Fett verstreut waren, so bildeten sie bei Maus 99, die mit dem 0,0004%igen Leucin geimpft war, herdförmige Ansammlungen, die teilweise um ein Drüsenlumen herum lagen. Maus 102, 104 und 105 ergaben erweiterte Lymphspalten, aber nur geringe Infiltrationen im Fettkörper. Das mikroskopische Bild von Maus 101, die mit

0,0004% Leucin + 0,000001% Na_2CO_3

behandelt war, zeigte viele Drüsenlumina, die meist in der Einzahl vorhanden waren. Sie waren mit hohem Zylinderepithel ausgekleidet und enthielten Colloid. In der Umgebung der Drüsenlumina befand sich eine Ansammlung von Rundzellen und Endothelien. Maus 106, der

4,0% Leucin + 1,0% Na_2CO_3

injiziert war, wies keine großen Veränderungen auf. Das Un-

terhautfett war etwas infiltriert und zeigte die ersten Anfänge von Drüsenbildungen. Die stärksten Veränderungen dieser Serie zeigte Maus 103 mit

0,0004% Leucin + 1,0% Na_2CO_3

Hier waren im Fett zahlreiche herdförmige Ansammlungen von Rundzellen und Endothelien, die teilweise um ein Drüsenlumen herum gruppiert waren, Colloidbildungen wurden in dieser Serie nicht beobachtet.

Es hatte also, wie zu erwarten war, bei Maus 106 das hochkonzentrierte 4,0% Leucin die Wirksamkeit des sonst sehr reizanregenden 1,0% Na_2CO_3 stark eingeengt, während das verdünnte 0,0004% Leucin auf das 1,0% Soda einen wachstumsfördernden Einfluß ausgeübt hatte.

Als zweite Aminosäure, in Verbindung mit Na_2CO_3 wurde Glykokoll gewählt. Glykokoll ist die Aminoessigsäure $NH_2 . CH_2 . COOH$. Diese achtzehnte Serie umfaßte ebenfalls 8 weiße Mäuse, die in alter Weise mit ½ ccm der Lösung subkutan injiziert wurden. 4 Tage nach dieser Injektion wurden die Tiere getötet. Der Versuch behandelte die Mäuse folgendermaßen:

Maus	107	Glykokoll	0,0004%			
„	108	„	4,0%			
„	109	„	0,0004%	+	Na_2CO_3	0,000001%
„	110	„	0,0004%	+	„	0,00001%
„	111	„	0,0004%	+	„	1,0%
„	112	„	4,0%	+	„	0,000001%
„	113	„	4,0%	+	„	0,00001%
„	114	„	4,0%	+	„	1,0%

Auch hier fand sich in den mikroskopischen Bildern überall eine Erweiterung der Lymphspalten. Maus 107 und 114 zeigten deutlich eine Vermehrung der Haarbälge in der Haut. Während man bei Maus 107, die nur mit 0,0004% Glykokoll gespritzt wurde, im Unterhautfett nur ganz andeutungsweise und vereinzelt ein Drüsenlumen feststellen konnte, war der Fettkörper von Maus 108, die nur mit 4,0% Glykokoll behandelt wurde, stark verändert. Es ist zu bemerken, daß bei die-

ser Maus überhaupt kein weißes Fett vorhanden war, dagegen aber sehr viel drüsiges Fett. In dieser sog. Winterschlafdrüse fanden sich viele ausgesprochene Drüsen, die mit Zylinderepithel ausgekleidet waren und sehr viel Colloid enthielten. Teilweise waren die Fettläppchen vollkommen in eine große gut differenzierte Drüse umgewandelt. Zwischen diesem Drüsengewebe fanden sich zahlreiche fremdartige Einlagerungen. Es waren dieses konzentrisch geschichtete Körper von kugeliger und ovoider Form, die in ihrem Aussehen vollkommen den Hornperlen eines Kankroides glichen. Von den übrigen Mäusen dieser Serie zeigten Maus 109 und 113 keine Veränderungen im Unterhautfettkörper. Bei Maus 114 war eine geringe Infiltration des Fettgewebes vorhanden mit vereinzelten Übergängen in ein Drüsenlumen. Dasselbe war in etwas vermehrtem Maße bei Maus 110 der Fall. Maus 112 zeigte viele herdartige Ansammlungen von Rundzellen und Endothelien im Fett, die sich teilweise um ein Drüsenlumen herumlagerten. Bei Maus 111 dagegen, die mit

0,0004% Glykokoll, + 1,0% Na_2CO_3

behandelt wurde, trat die zirkumskripte Infiltration zurück und anstatt dieser waren einige deutliche herdförmig angeordnete Drüsenlumina und große Drüsengänge vorhanden, die viel Colloid enthielten und um die herum sich schichtartig einige Reihen von Endothelien gebildet hatten.

Die Gesetzmäßigkeit der Zell- und Gewebsneubildung trat auch in dieser Serie wieder deutlich zu Tage. Gehemmt wurde die Wirksamkeit der verdünnten 0,000001% und 0,00001% Sodalösung durch eine gering konzentrierte 0,0004% Glykokoll-Lösung bei Maus 109 und 110 und der reaktionsauslösenden relativ hochkonzentrierten 1,0% Sodalösung durch eine hochkonzentrierte 4,0% Glykokoll-Lösung bei Maus 114: Gefördert wurde die Reaktionsfähigkeit des 1,0% Soda durch eine dünne 0,0004% Glykokoll-Lösung und des 0,000001% Sodas durch eine stark konzentrierte 4,0% Glykokoll-Lösung bei Maus 111 und 112.

Worauf die bei Maus 108 durch 4,0% Glykokoll-Lösung entstandenen konzentrisch geschichteten runden und ovalen

Körperchen zurückzuführen sind, ist aus einem einmaligen Versuch nicht ersichtlich.

In den letzten 3 Serien sollten noch einige Aminosäuren von zyklischen Verbindungen untersucht werden.

Die neunzehnte Serie zeigte einen Versuch mit Tyrosin, einem Benzolderivat. Tyrosin ist die Oxyphenylaminopropionsäure.

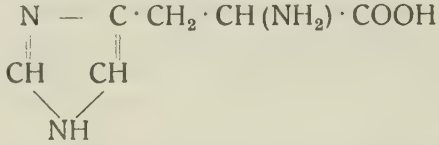
Dieser Versuch umfaßte 8 Tiere, denen ½ ccm der Lösung subkutan zwischen die Schulterblätter injiziert wurde und die am 4. Tag nach dieser Injektion getötet wurden. Die Anordnung dieses Versuches war folgende:

Maus 115	Tyrosin	0,0004%			
„ 116	„	4,0%			
„ 117	„	0,0004%	+	Na_2CO_3	0,000001%
„ 118	„	0,0004%	+	„	0,00001%
„ 119	„	0,0004%	+	„	1,0%
„ 120	„	4,0%	+	„	0,000001%
„ 121	„	4,0%	+	„	0,00001%
„ 122	„	4,0%	+	„	1,0%

Im mikroskopischen Bild vom Unterhautfettgewebe ergaben sich äußerst wenig Veränderungen. Es fand sich teilweise viel drüsiges Fett im normalen Unterhautfettkörper und vereinzelt in diesem drüsigen Fett Riesenzellen. Bei Maus 121 waren die Haarbälge in der Haut offensichtlich vermehrt. Maus 118, 120 und 122 zeigten eine ganz geringe Infiltration mit Rundzellen. Bei Maus 118 konnten sogar einzelne kümmerliche Drüsenlumina festgestellt werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Tyrosin im Vergleich zu den anderen Aminosäuren einen äußerst geringen Reiz, vielleicht gar keinen Einfluß auf das Endothel ausübt. Diese Annahme würde übereinstimmen mit der Angabe von *Leupold,* der nach Tyrosin ebenfalls keine Wirkung auf das Epithel feststellen konnte.

Zum Schluß wurde noch Histidin geprüft. Histidin ist ebenfalls eine Aminosäure von zyklischer Verbindung; sie ist die Imidazolaminopropionsäure



Da bis jetzt noch keine Versuche mit Histidin zu verzeichnen waren, so wurde in Serie 20 erst einmal das Histidin allein ohne Zusatz geprüft. Der Versuch wurde mit Histidincarbonat gemacht, das in verschiedenen Konzentrationen gegeben wurde. Diese Serie umfaßte 5 weiße Mäuse, denen wieder ½ ccm der Lösung subkutan zwischen die Schulterblätter injiziert wurde. Am 4. Tage nach der Behandlung wurden die Tiere getötet.

Dieser und der folgende letzte Versuch unterscheiden sich insofern von den vorher besprochenen, als das Histidin nicht in gewöhnlichem Aqua dest., sondern in Kahlbaums Leitfähigkeitswasser gelöst wurde. Die Anordnung des Versuches war folgende:

Maus	123	Histidin	0,0001%
„	124	„	0,001%
„	125	„	0,01%
„	126	„	0,1%
„	127	„	1,0%

Es wurde die Wasserstoffionenkonzentration nach *Michaelis* bestimmt. Der pH ergab folgende Werte für die Lösungen von

Maus	123	pH	6,8
„	124	„	6,8
„	125	„	7,0
„	126	„	7,4
„	127	„	7,6

Die Lösungen waren annähernd neutral und gingen mit steigender Konzentration ins alkalische über. Das mikroskopi-

sche Bild ergab teilweise erweiterte Lymphräume. Bei Maus 123—126 war das Unterhautfett diffus wenig zellig infiltriert. Maus 127 aber, die mit 1,0% Histidin behandelt wurde, zeigte einige ausgesprochene Drüsenlumina mit geringen Endothelwucherungen ringsherum. Im großen Ganzen waren die Veränderungen also nur mäßig, etwas stärker wie bei Tyrosin im Gegensatz zu den einbasischen Monoaminosäuren der Fettreihe.

In der jetzt folgenden letzten einundzwanzigsten Serie wurden 6 weiße Mäuse noch einmal behandelt mit Histidincarbonat zusammen mit verschiedenen Sodakonzentrationen, um den Einfluß des Histidins auf das Soda zu prüfen. Die Tiere wurden wie üblich mit ½ ccm der Lösung unter die Haut zwischen den Schulterblättern gespritzt und 4 Tage nach dieser Behandlung getötet. Der Versuch umfaßte folgende Mäuse:

Maus 128	Histidin	0,0001%	+	Na_2CO_3	0,000001%
„ 129	„	0,0001%	+	„	0,00001%
„ 130	„	0,0001%	+	„	1,0%
„ 131	„	1,0%	+	„	0,000001%
„ 132	„	1,0%	+	„	0,00001%
„ 133	„	1,0%	+	„	1,0%

Zum Ansetzen der Lösungen stand nur eine geringe Menge des Histidins zur Verfügung; es wurden dementsprechend nur geringe Mengen der Lösungen hergestellt; und aus diesen technischen Gründen konnte nur der pH von den ersten 3 Lösungen bestimmt werden. Er betrug nach *Michaelis* bei den Lösungen von

Maus 128	pH	6,8
„ 129	„	7,0
„ 130	„	7,0

Er bewegte sich also um den Neutralpunkt herum, neigte eher etwas zum saueren. Der Befund im mikroskopischen Bild war recht gering. Es fanden sich teilweise erweiterte Lymphspalten und bei Maus 129, die weiter keine Verände-

rungen zeigte, einige Riesenzellen im drüsigen Fett. Desgleichen hatte Maus 133 nur geringe zellige Raektion im Unterhautfettkörper aufzuweisen.

Maus 130, die mit 0,0001% Histidin + 1,0% Soda und
„ 131, „ „ 1,0% „ + 0,000001% Soda

behandelt waren, zeigten einige gut ausgebildete Drüsenlumina und Drüsengänge. Maus 132, die mit

1,0% Histidin + 0,00001% Soda

gespritzt worden war, zeigte dieselben Veränderungen in etwas verstärktem Maße. Die Drüsenlumina und Ausführungsgänge waren hier mit hohem Zylinderepithel ausgekleidet. Die stärksten Veränderungen in diesem Versuch zeigte Maus 128, die mit

0,0001% Histidin + 0,000001% Soda

behandelt wurde. Es waren hier zahlreiche herdförmige Ansammlungen von Rundzellen und Endothelien im Fettkörper zu finden, in deren Mitte sich oft ein Drüsenlumen oder ein kleiner Ausführungsgang befand. Colloidbildungen wurden bei diesem Versuch nicht beobachtet.

Wenn man zurückblickt auf alle hier beschriebenen Versuche, so steht fest, daß durch eine mit physiologischen Mitteln erzeugte Beeinflussung des örtlichen Stoffwechsels Bildungen im Fettkörper unter der Haut zwischen den Schulterblättern der weißen Mäuse entstehen, die sich von den Endothelien der zwischen den Fettzellen liegenden Lymphspalten ableiten. Die Lymphgefäße entspringen in den Geweben aus den Interstitiallücken oder Saftspalten, den spaltförmigen Lücken, die überall zwischen den geformten Elementen der Gewebe, den Zellen, Bindegewebsfasern usw. übrig bleiben. Sie stehen vielfältig miteinander in Verbindung und gehen in die kleinsten röhrenförmigen Lymphgefäße, die Lymphkapillaren, über *(Landois-Rosemann)*. Von diesen Saftspalten, die nach *Leupolds* Ansicht auch zwischen den Zellen des Fettgewebes liegen, nnd normalerweise meist garnicht sichtbar sind, nehmen die Veränderungen, die in den angeführten Versuchen erzielt wurden, ihren Ursprung. Als

geringste und häufige Veränderung wurden erweiterte Lymphspalten gefunden. Die Aufsaugung der künstlich ins subkutane Gewebe gebrachten Flüssigkeiten geschieht schnell. Die Saftspalten nehmen diese Lösung auf; und je mehr sie sich füllen, desto weiter rücken die einzelnen Fettzellen auseinander. Übt nun der zugeführte Stoff eine schädigende Wirkung auf das Gewebe aus, so spielt sich höchstwahrscheinlich in den Endothelien der Saftspalten ein aktiver Prozeß ab, der eine Zurückbildung der Erweiterung verhindert. Zwischen den Zellen bleiben dann schmale Spalten sichtbar; das sind die in vielen Präparaten gefundenen erweiterten Lymphspalten. In der Wand dieser Spalten entstehen Kerne, die, je mehr die Zellen sich voneinander entfernen, sich schließlich um Hohlräume anordnen und auf diese Weise ein kranzartiges Aussehen hervorrufen. Ausgekleidet sind diese Hohlräume mit Endothelzellen. Diese Endothelien legen sich aber auch oft um einzelne Fettzellen herum, sodaß die Fettzelle und das Fett schwinden. Die Endothelien können sich zu kubischem und zylindrischem Epithel umformen. In diesem Fall kann dann von ausgesprochenen Drüsen die Rede sein. Die Menge der neu gebildeten Drüsen kann sehr verschieden sein. Oft treten diese Drüsenlumina nur einzeln auf, oft liegen deren mehrere zusammen, sodaß man im Fettgewebe viele herdartige Bildungen von solchen Drüsen finden kann. Zwischen diesen runden Drüsenlumina sieht man dann sehr häufig gerade verlaufende Gänge, die ebenfalls mit schönem kubischem oder auch zylindrischem Epithel ausgekleidet sind, die sich teilweise auch verzweigen. Hier kann man auch von Ausführungsgängen sprechen. Diese Drüsenbildungen können sich so steigern und an Zahl zunehmen, daß oft ein ganzer Fettlappen von ihnen durchsetzt ist. In einigen Präparaten nahmen die Drüsen an Masse so zu, daß ein ganzes Fettläppchen verschwunden war und durch eine neu gebildete Drüse ersetzt wurde, die morphologisch dem Bau der Mamma lactans vollkommen glich. Schließlich fand man die Drüsenlumina und die Ausführungsgänge sogar ausgefüllt von einem hyalinen Sekret,

das sich mit Eosin rötlich gefärbt hatte. Diese Colloidpfröpfe waren oft in großer Zahl vorhanden; oft fehlten sie ganz. *Leupold* gibt zwei Entstehungsursachen für dieses Colloid an: „Einmal sieht man an Stelle der Fettzellen, welche bei der Entwicklung der „Drüsen" zu Grunde gehen, eine hyaline Masse zurückbleiben, das andere Mal aber deuten Sekretvakuolen in den Epithelien darauf hin, daß das Colloid tatsächlich von den Epithelien geliefert wird, während es sich bei der ersten Entstehungsart ja nicht um ein echtes Sekret handelt. Ich habe den Eindruck gewonnen, daß das aus den Fettzellen entstehende Hyalin bald verschwindet, und in der überwiegenden Mehrzahl es sich um ein echtes Sekret, sofern es vorhanden ist, handelt." Neben diesen gut ausgebildeten Drüsen sah man oft auch andere Bilder. Es waren dies Infiltrationen von Lymphozyten und Endothelien. Oft lagen viele solche Wucherungen von Endothelien zusammen, sodaß der Fettkörper ebenfalls herdartig hiervon durchsetzt war. Es kam nur nicht zur eigentlichen Drüsenbildung. Oft waren diese starken Endothel- und Epithelwucherungen ein Zeichen von übermäßigen Zellproliferationen, von denen die Drüsenlumina ausgefüllt wurden. Diese Wucherungen fanden sich oft, wenn im Fettgewebe keine ausgesprochenen Drüsen vorhanden waren; andererseits sah man sie aber auch neben diesen Drüsenbildungen. Bei dem letzteren mußte man auch wieder zwei Anordnungen der Wucherungen in Bezug auf die Drüsen unterscheiden. Einmal war im Unterhautfettkörper hier ein Herd ausgesprochener, gut abgegrenzter Drüsen vorhanden, daneben ein zirkumskripter Herd von Epithelienwucherungen. Das andere Mal sah man ein wohlgeformtes Drüsenlumen oder auch einen kleinen Herd von Drüsenlumina umgeben mit einer mehr oder weniger diffusen Wucherung von Endothelien und Epithelien und einigen Rundzellen. Im großen Ganzen läßt sich also sagen, daß das Bild der Zellneubildung an den Lymphspalten des Fettgewebes ein sehr wechselndes ist. Die Anzahl der Drüsen schwankt zwischen einzelnen Drüsenlumina und einem vollkommen neu entstandenen Drüsenlappen. *Rößle* berichtet in

seinem Referat über Entzündung über ähnliche Drüsenbildungen. Er entnahm einige Präparate der Arbeit von *Majeda:* „Untersuchungen über Parabiose mit besonderer Berücksichtigung der Transplantation und Hypernephrektomie." *Rößle* fand an den Lymphgefäßen im Bereich der Verwachsungsstelle parabiotischer Ratten drüsenartige Umwandlungen, die er als Ausdruck der Wirkung individualfremder Partnerstoffe deutet und folgendermaßen beschreibt: „Daß aber doch auch in diesem Fall die Individualfremdheit sich äußert, kann man an ganz eigenartigen Lymphgefäßveränderungen nachweisen, die sich beträchtlich über das Gebiet der unmittelbaren Narbe hinaus beim einen Partner finden. Sie bestehen in Wucherung und fast zylindrischer Umwandlung der Endothelien und beweisen meines Erachtens, daß da dauernd Reizstoffe von einem Organismus in den anderen durch Gefäßverbindungen übertreten. Daß Gefäßverbindungen (kapillare Anastomosen) zwischen den Partnern bestehen, ist durch Injektion der Blutbahn erwiesen."

In einigen Präparaten fanden sich auch Riesenzellen, die sich auch von den Lymphspalten des Fettgewebes ableiten lassen. Gegenüber den Drüsenbildungen, die meist im normalen Fett und nur in einigen wenigen Fällen im drüsigen Fett auftraten, konnten in den beschriebenen Versuchen die Riesenzellen nur in dem braunen Fett bemerkt werden. Überhaupt war die Bildung von Riesenzellen viel geringer und viel weniger umfangreich, als sie *Leupold* in seinen Versuchen beschreibt. Der Unterschied ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß *Leupold* bei seinen Versuchen einen Schnitt zwischen die Schulterblätter legte und in den Versuchen dieser Arbeit die Mäuse nur subkutan gespritzt wurden.

Hilse beschreibt Riesenzellen, die er bei Fettgewebstransplantation fand, die den Riesenzellen gleichen, die bei diesen Versuchen gefunden wurden. Er sagt: „Stellenweise sind Wucherungen von Adventitiazellen kleiner Gefäße und Endothelkernen der Lympspalten vorhanden. Die einzelnen Kerne dieser Verdickungen, mit Protoplasma umgeben und abgegrenzt liegend, sind in Färbung und Form den Histio-

zyten durchaus ähnlich. Anhäufungen dieser Kerne zu dichteren Gruppen lassen an Riesenzellbildungen denken.“ *Hilse* glaubt also, daß die Bilder seiner histologischen Präparate für eine Bildung der Riesenzellen aus Adventitia- und Endothelzellen sprechen. Bei vielen geweblichen Reaktionen im Fettgewebe wird das Auftreten von Riesenzellen angegeben. Mit *Hilse* könnte man annehmen, daß „die Riesenzellen erst dann auftreten, wenn durch verschiedene Ursachen Änderungen im Fettgewebsstoffwechsel vor sich gehen, durch welche das Erscheinen von Riesenzellen anscheinend hervorgerufen wird. Da bekanntermaßen die verschiedenartigsten Fremdkörper, aber auch chemische Stoffe ihre Bildung im Gewebe veranlassen und sie andererseits bei tuberkulösen Granulationsprozessen fast nie vermißt werden, liegt die Annahme nahe, daß ihr Auftreten im Fettgewebe ebenfalls durch gewisse der normalen Gewebszusammensetzung fremde Stoffe, welche durch Entzündung oder andere Veränderungen des Fettgewebes frei werden, veranlaßt wird.“

Einige Nebenbefunde sollen noch erwähnt werden. Teilweise war eine Vermehrung der Haarbälge vorhanden, über die aber an dieser Stelle nicht berichtet werden soll. Oft sah man in anderen Präparaten einen schmalen hyalinen Streifen von Bindegewebe, der sich am Rand der erzeugten drüsenartigen Bildungen nachweisen ließ. In einer Reihe von Präparaten fanden sich in der Muskulatur und zwar an dem dem Fettgewebe zugewandten Rande Veränderungen, wie sie auch *Staemmler* kürzlich beschrieben hat. Die Muskelfasern färbten sich blau, in ihnen sind große zentral gelegene Kerne zu erkennen. Näher kann auf diese Veränderungen und ihre Genese hier nicht eingegangen werden, da sie hier nur als Nebenbefund zu werten sind.

Wesentlicher als die formale Genese erscheint die kausale. Der Zweck der Untersuchungen war, den Einfluß des Na_2CO_3 zu prüfen. Deshalb wurde es allein und zusammen mit anderen Körpern verwendet. Unter diesem Gesichtspunkt sei noch einmal ein Überblick über das Ergebnis der Versuche gegeben.

In den ersten 4 Versuchen, die noch an den Brustdrüsen der weiblichen weißen Mäuse vorgenommen wurden, wurde mit Na_2CO_3, NaCl und KCl gearbeitet. Aber diese Salze wirkten nicht alle gleich stark auf die Lymphbahnen im Fettkörper. Von den oben angegebenen Salzen wirkte Na_2CO_3 am stärksten und zwar von den verwendeten Konzentrationen am intensivsten bei 1,0% und 0,5%iger Verdünnung. Nicht ganz so stark wirkte NaCl, und zwar bei 0,1%iger Lösung. Bedeutend geringer waren die Veränderungen bei KCl. Es scheinen also die verschiedenen Ionen eine ganz verschiedene Reaktion auf das Endothel der Lymphbahnen auszuüben. Hier scheint es besonders von den Kationen das Natrium zu sein, das von großer Wirksamkeit auf das Gewebe ist. Die Kaliumionen dagegen sind in ihrer Wirkung viel geringer und stehen weit hinter den Natriumionen zurück. Für die Versuche am Unterhautfettkörper zwischen den Schulterblättern, mit denen sich diese Arbeit vornehmlich beschäftigt, wurden Na_2CO_3, $NaHCO_3$ und $MgCl_2$ gebraucht. Es wurde hier nachgewiesen, daß das Soda eine starke Reaktion an den Lymphbahnen hervorruft. Versuch 5, 6 und 7 verwendeten nur Na_2CO_3 in verschiedenen Konzentrationen. Die reaktiven Vorgänge an den Lymphbahnen waren erheblich, sehr stark bei 0,000001%, 0,00001% und 1,0%iger Verdünnung (Maus 35). Den Versuchen mit Soda steht die achte Serie gegenüber, in der die Wirkung von Natriumbicarbonat geprüft wurde, die also ein Salz mit gleichen Kationen verwendete. Das mikroskopische Bild zeigte zwar auch kleine Drüsen; aber die Wirksamkeit des $NaHCO_3$ blieb bedeutend hinter der des Na_2CO_3 zurück, ein Beweis dafür, das nicht allein die Na-Ionen es sind, die einen Einfluß auf das Gewebe ausüben, sondern daß auch den Anionen eine bestimmte Wirksamkeit zukommt. Die Reaktion der Lösungen bedingen sicher einen Unterschied in der Wirksamkeit der verschiedenen Stoffe.

Einen unverkennbaren Einfluß auf das Gewebe haben auch die Mg-Ionen. Im Versuch 11 wurden die Tiere mit $MgCl_2$ behandelt. Die stärksten Veränderungen wurden mit 0,00005%, 0,000001%, 0,00001%, 0,00001% und 0,1%iger Lö-

sung erzielt. In den beiden Serien 9 und 10 wurden Salzlösungen verwendet, die zwei, jedes für sich gut wirkende Salze enthielten: Na_2CO_3 + $MgCl_2$. Die größten Reaktionen wurden hervorgerufen durch:

a) $MgCl_2$ 0,1% + Na_2CO_3 0,00001% (Maus 56)
b) „ 0,00001% + „ 1,0%
c) „ 0,1% + „ 0,0001%
d) „ 0,1% + „ 0,01%
e) „ 0,00001% + „ 0,001%

Bei diesen kombinierten Salzlösungen beeinflußt teils das eine Salz das andere, teils hebt das eine Salz die Wirkung des anderen auf oder hemmt diese. Bei a und b verstärkt das $MgCl_2$ das Na_2CO_3 in seiner Wirkung, bzw. umgekehrt, während bei den übrigen c, d und e das eine Salz die Wirksamkeit des anderen herabsetzt (s. Tabelle I).

Tabelle I.

Na_2CO_3		Na_2CO_3 + $MgCl_2$			Na_2CO_3 + $MgCl_2$		
Na_2CO_3	Ergebnis	Na_2CO_3	$MgCl_2$	Ergebnis	Na_2CO_3	$MgCl_2$	Ergebnis
			0,00001	+		0,1	++
0,000001	+++						
0,00001	+++	0,00001	0,00001	+	0,00001	0,1	++
0,0001	+	0,0001	0,00001	+	0,0001	0,1	+
0,001	+	0,001	0,00001	+	0,001	0,1	+
0,01	++	0,01	0,00001	+	0,01	0,1	+
0,1	+	0,1	0,00001	ø	0,1	0,1	+
1,0	+++	1,0	0,00001	++	1,0	0,1	+

Welches dabei das aktive, welches das passive Salz ist, ist nicht so leicht zu erklären. Wahrscheinlich sind beide Salze dabei wirksam.

Die eine Gesetzmäßigkeit taucht in den Versuchen immer wieder auf, daß von zwei wirksamen Salzen eine Kombination von diesen auf die Reaktion an den Endothelien günstig, also zellneubildend wirkt, wenn das eine Salz in relativ ho-

her, das andere in niedriger Konzentration vorhanden ist oder umgekehrt, daß sie aber auf das Wachstum hemmend wirkt, wenn beide Salze in relativ hoher bzw. niederer Konzentation gemischt sind, selbst da, wo beide Salze in derselben Konzentration eine starke Reaktion hervorrufen, wenn jedes Salz einzeln gespritzt wird. Wie sich alle die Veränderungen erklären lassen, davon wird noch im einzelnen die Rede sein.

Die beiden Serien 12 und 13 stellen einen Versuch mit einem Kohlehydrat, Glykogen, dar, der im Anschluß an die Arbeit von *Matzky* unternommen wurde. Daß auch dem Glykogen ein wachstumsfördernder Einfluß auf die Lymphbahnen im Fettgewebe zugesprochen werden muß, beweist Maus 70. Bei den übrigen Mäusen der betreffenden Serie ist bemerkenswert, daß die Reaktion im Unterhautfettgewebe zwar stark war, daß aber diffuse Endothelwucherungen vorherschten und es nur zu kümmerlichen Drüsenbildungen kam. In dem oben beschriebenen Versuch 13 wurden je zwei Salzen, Na_2CO_3 und $MgCl_2$, und von Glykogen wirksame Konzentrationen gewählt und alle 3 Stoffe zusammen gelöst. Im mikroskopischen Bild waren an den Lymphbahnen des Unterhautfettkörpers nur geringe Reaktionen vorhanden. Die Stoffe in Kombination hatten ihre Wirksamkeit gegenseitig aufgehoben. Die stärksten Veränderungen (Maus 77) sah man bei der Maus, die behandelt war mit:
Glykogen 0,0004% + $MgCl_2$ 0,1% + Na_2CO_3 0,000001%.
Auch bei den Kohlehydraten hängt die Wirksamkeit größtenteils ab von der Reaktion der Lösung. Außerdem steht der wachstumsauslösende Einfluß der Kohlehydrate, wenn sie allein ohne Salzzusatz angewendet werden, weit zurück hinter den oben genannten Salzen.

Die übrigen Serien behandelten die Mäuse mit Eiweißkörpern und zwar Serie 14, 15 und 16 mit dem nicht abgebauten Eieralbumin (s. Tabelle II).
Maus 83 zeigt die außerordentlich starken Veränderungen, die durch:

auf 0,0001 verdünntes Eieralbumin + 1,0% Soda

Tabelle II.

Na_2CO_3		Na_2CO_3 + Albumin			Na_2CO_3 + Albumin			Na_2CO_3 + dial. Alb.			Na_2CO_3 + dial. Alb.			Na_2CO_3 + dial. Alb.		
Na_2CO_3	Ergebnis	Na_2CO_3	verd. Alb.	Ergebnis	Na_2CO_3	Albumin	Ergebnis	Na_2CO_3	Albumin	Ergebnis	Na_2CO_3	Albumin	Ergebnis	Na_2CO_3	Albumin	Ergebnis
			0,0001	+		konz.	+++		0,04	+		4,0	+		0,8	++
,00001	+++	0,00001	0,0001	+	0,00001	konz.	+++	0,00001	0,04	+	0,00001	4,0	+	0,00001	0,8	+++
,0001	+													0,0001	0,8	+++
,001	+													0,001	0,8	++
,01	++													0,01	0,8	++++
,1	+													0,1	0,8	+
,0	+++	1,0	0,0001	++++	1,0	konz.	+	1,0	0,04	+	1,0	4,0	+	1,0	0,8	+

hervorgerufen wurden. Daß Eieralbumin auch ohne Zusatz — Verunreinigungen wurden durch die vorgenommene Elektrodialyse weitgehendst ausgeschlossen — eine erhebliche Wirksamkeit auf die Lymphbahnen im Unterhautfettkörper ausübt, zeigt die Maus 92, die mit 0,8% Eieralbumin gespritzt wurde. Andererseits übt dieses hochmolekulare Eiweiß einen großen Einfluß aus auf das Gewebe, selbst da, wo es mit einer Sodakonzentration zusammen gespritzt wurde, die ohne Albuminzusatz nur einen geringen Befund von kümmerlichen Drüsenanfängen aufzuweisen hatte (Maus 96).

Wieviel die Konzentration ausmacht, zeigen Serie 15 und 16, die in ähnlicher Versuchsanordnung beide dialysiertes Eieralbumin prüfen. Bei Serie 16 ist die Reaktion bedeutend stärker, weil hier 0,8% Eieralbumin angewendet wurde. Im Gegensatz zu der konzentrierten und auf 0,04% verdünnten Eieralbuminlösung von Serie 15.

Diese letzten 3 Versuche bestätigen die Gesetzmäßigkeit, daß relativ niedrig konzentriertes Eieralbumin die Wirksamkeit einer relativ hoch konzentrierten 1,0% Sodalösung fördert, daß ebenfalls hochkonzentriertes Eiweiß verhältnismäßig niedrig konzentriertes Soda in seiner Wirksamkeit steigert, ferner daß hoch- bzw. niedrig konzentriertes Eieralbumin hemmend wirkt auf hoch- bzw. niedrig-konzentriertes Soda. Ob bei den Kombinationslösungen von Eieralbumin und Soda das Eiweiß oder das Alkali verantwortlich zu machen ist für die Zell- und Gewebsneubildung, läßt sich schwer entscheiden. Wahrscheinlich sind es beide Stoffe, die sich einander gegenseitig beeinflussen.

In den letzten 3 Serien wurden dann einige Aminosäuren geprüft. Serie 17 und 18 behandelten die Mäuse mit Leucin und Glykokoll, zwei Stoffe, die zu den einbasischen Monoaminosäuren der Fettreihe gehören. Die Veränderungen im Unterhautfettkörper waren recht beträchtlich, obgleich im allgemeinen die Drüsenausbildung gering war. Dafür herrschten überall rege Endothelienwucherungen vor. Bei der Behandlung mit 4,0% Glykokoll wurden im drüsigen Fettkörper hochdifferenzierte Drüsen erzeugt mit vielen

konzentrisch geschichteten Körperchen (Maus 108). Die in den letzten 3 Versuchen, Serie 19—21, verwendeten Aminosäuren, Tyrosin und Histidin, gehören zu den Aminosäuren von zyklischer Verbindung. Während das Tyrosin, mit und ohne Sodazusatz, so gut wie garkeine reaktiven Vorgänge an den Lymphbahnen des Unterhautfettkörpers auslöste, erzeugte das Histidin, obgleich es in Leitfähigkeitswasser gelöst war, hier diffuse Endothelwucherungen und teilweise kümmerlich ausgebildete Drüsen, und mit Soda zusammen gut ausgebildete Drüsen. Im Vergleich zum Soda jedoch hemmt es nur dessen Wirksamkeit. Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß es sich in den Versuchen um Histidincarbonat handelte. Ob die Wirkung auf das Histidin oder das Carbonat zu beziehen ist, läßt sich wohl nicht mit Sicherheit entscheiden, obgleich es von großem Interesse gewesen wäre zur Klärung der Frage, ob die zyklischen Verbindungen keine Wirkung haben.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Aminosäuren wachstumsanregend und -fördernd wirken, daß sie aber die Grade des Albumins nicht erreichen. Während das Eieralbumin als nicht abgebautes Eiweiß die Wirksamkeit des Sodas nur fördert, üben die Aminosäuren teilweise einen hemmenden Einfluß auf dieses Salz aus. Warum das Tyrosin keine Reaktion an den Lymphbahnen hervorrief, ist schwierig zu entscheiden. Der von *Leupold* geäußerte Gedanke, daß etwa dem Benzolring, der im Molekül des Tyrosins vorhanden ist, die geringe Wirksamkeit zuzuschreiben ist, gewinnt an Wahrscheinlichkeit dadurch, daß das Histidin, das zwar wie das Tyrosin eine Aminosäure von zyklischer Verbindung ist, aber keinen Benzolring enthält, wie andere Aminosäuren stärkere Reaktionen hervorruft.

Vergleicht man die anorganischen Körper einerseits mit den organischen andererseits, so sagt *Leupold:* „Es zeigte sich, daß die anorganischen Körper, die Mineralsalze, eine andere Wirkung entfalten als die organischen. Die Salze lösen den Wachstumsprozeß aus, sie sind wohl Träger dessen, was wir Reiz nennen." Andererseits darf der fördernde

Einfluß der organischen Körper keineswegs verkannt werden. Es ist nicht sicher, daß die organischen Körper nur fördernd oder hemmend auf die Wirksamkeit der anorganischen Salze wirken. Denn die oben beschriebenen Versuche ergaben, daß auch die organischen Körper ohne anorganische Zusätze deutliche nicht unbeträchtliche Reaktionen an den Lymphbahnen des Unterhautfettkörpers hervorriefen. Dabei mag erinnert werden an Maus 92, die nur mit

0,8% dialysiertem Eieralbumin

behandelt wurde und an Maus 108, der man eine 4,0% Glykokoll-Lösung subkutan einspritzte. Allerdings ist dieser Versuch nicht absolut beweisend, da einerseits nicht mit Leitfähigkeitswasser gearbeitet wurde, andererseits die Eelektrodialyse nicht genügt, um mit Sicherheit alle Ionen aus dem Eieralbumin zu entfernen.

Wie sind nun eigentlich die oben beschriebenen Veränderungen aufzufassen? Und welche Vorgänge sind als Ursache für ihr Entstehen verantwortlich zu machen? Es handelt sich nicht etwa um entzündliche und regenerative Vorgänge — denn einerseits wurden die Leukozyten vermißt, die zur akuten Entzündung unbedingt dazugehören, und um eine chronische Entzündung kann es sich selbstverständlich bei der kurzen Versuchsdauer nicht handeln; andererseits wurde keine Wunde gesetzt, die auf regenerativem oder reparativem Wege ausheilt — sondern wir haben es lediglich mit örtlichen Reaktionen des Gewebes zu tun, Reaktionen, die einsetzen unter der Bedingung, daß der örtliche Stoffwechsel beeinflußt und verschoben wird. Es handelt sich ja bei all diesen Vorgängen, mögen sie entzündlicher, regenerativer, reparativer oder allgemein örtlich reaktiver Art sein, um ein Stoffwechselproblem. Schon *Virchow* sagte im Jahre 1847: „Halten wir uns an unsere Erfahrungen. Diese berechtigen uns entschieden, die frühere Anschauung wieder aufzunehmen und die Entzündung im Vergleich zur Ernährung zu betrachten. Es scheint jedoch unserer Weise angemessen, diese Anschauung bestimmter zu formulieren und die Entzündung nicht sowohl als eine Steigerung der Ernährung

überhaupt, sondern vielmehr als eine Steigerung der bei der Ernährung geschehenden Vorgänge zu betrachten, ohne damit behaupten zu wollen, daß diese Steigerung gleichmäßig und gleichzeitig jeden einzelnen dieser Vorgänge betreffe." Und derselbe einige Jahre später: „Vielmehr können wir nachweisen, daß die Gewebselemente selbst von dieser Flüssigkeit getränkt werden. Aus diesen und anderen Gründen habe ich mich schon früher veranlaßt gefunden, zu der Anschauung der älteren Pathologen zurückzukehren, daß nämlich sowohl die Entzündung, als überhaupt jeder lokale pathologische Vorgang, der mit Veränderung der Exsudation oder Resorption einhergeht, allgemein als ein Akt der veränderten Ernährung aufzufassen sei. Betrachtet man demnach die Entzündung, abgesehen von den Veränderungen am Zirkulationsapparat und von den Veränderungen der Resorption, so ergibt sich, daß die Exsudation der Ernährungsflüssigkeit entweder einfach vermehrt ist, oder daß gleichzeitig noch Veränderungen in den quantitativen Verhältnissen ihrer Bestandteile eingetreten sind, die sich in der Mehrzahl der Fälle als Veränderungen des Faserstoffgehaltes darstellen."

Wenn nun den verschiedenen Reaktionsarten dasselbe Problem, nämlich das Stoffwechselproblem, zugrunde liegt, so müssen im Verlauf der erfolgenden Vorgänge doch verschiedene Faktoren im Spiele sein, die bestimmte Folgen nach sich ziehen. Es ist auf diesem Gebiet viel gearbeitet worden. *v. Gaza* kam zu dem Schluß, daß gewebsfremde Abbauprodukte reizen oder schädigen, daß physiologische Abbauprodukte je nach Menge und Abbaustufe reizen und im Gewebsstoffwechsel weiter verwendet werden. Er wies auch darauf hin, daß es durch Vermehrung der saueren Stoffwechselprodukte, also durch Vermehrung der H-Ionen zur Entzündung kommt.

Der Frage, warum auf einen gleichen Reiz verschiedene Tiere verschieden reagieren, kommt *Groll* näher mit Untersuchungen über den Sauerstoffverbrauch des Gewebes. Er glaubt, daß bei hoher Gewebsatmung im Anschluß an einen

Reiz eine geringere Steigerung der Reaktion erfolgt als dann, wenn die Gewebsatmung niedriger ist.

Alle Forschungen drehen sich also um die Frage, in welchem Verhältnis steht der örtliche Stoffwechsel zu den Zell- und Gewebsneubildungen. Hier handelt es sich auch um das Problem, welche Faktoren erzeugen bestimmte morphologische Veränderungen an den Lymphspalten des Fettgewebes bei Verschiebung des örtlichen Stoffwechsels durch physiologische Stoffwechselprodukte. Und da sind es neben der Resorption vor allem physikalisch-chemische Komponenten, in die dieses biologische Geschehen zerlegt werden muß.

Es muß noch auf die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration hingewiesen werden, die in hohem Maße die Zell- und Gewebsneubildung anregt. Großenteils sind die Veränderungen einer Ionenwirkung zuzuschreiben. Daß unter den Kationen dem Natrium eine erhebliche Rolle zukommt, wurde schon des öfteren erwähnt. Auch das Mg-Ion konnte beträchtliche Veränderungen an den Endothelien der Lymphgefäße erzeugen. Daß aber nicht nur das Kation der einzige auslösende Faktor ist, beweist der Unterschied der Veränderungen, die nach Na_2CO_3 bezw. $NaHCO_3$ erzielt wurden. Hierfür muß also die Reaktion der Salzlösung verantwortlich gemacht werden. Im wesentlichen kommt es darauf an zu wissen wie reagieren sauere, wie alkalische Lösungen, d. h. wenn also freie Ionen auftreten. Blickt man auf alle oben angeführten Versuche zurück, so ergibt sich, daß die Reaktion an den Endothelien sich vollkommen verschieden verhält je nach der Wasserstoffionenkonzentration. Die Veränderungen bei annähernd neutraler Reaktion, d. h. um pH 7,07 herum, waren die am wenigsten ausgesprochenen. Je alkalischer die Lösung war, d. h. je mehr die Wasserstoffionenkonzentration den Wert pH 7,07 überstieg, desto vielseitiger und zahlreicher waren die reaktiven Vorgänge an den Lymphspalten des Unterhautfettkörpers. Diese Beobachtungen stimmen überein mit denen von *Schmidtmann,* die auch feststellen konnte, daß die Zellen in ihrer Reaktion unbeein-

flußt blieben, je mehr sich der pH den physiologischen Werten der Körperflüssigkeiten näherte. *Schmidtmann* erzielte ebenfalls die besten Erfolge mit Lösungen von einer Wasserstoffionenkonzentration, die schwach ins alkalische reichte, z. B. beim Alkalisieren mit einer Ringer-Lösung von pH 7,9. Bei stark saueren bzw. alkalischen Lösungen dagegen wird eine Zellschädigung hervorgerufen. Daß aber auch bei Lösungen, deren pH sich der saueren Seite zuwandte diffuse Endothelveränderungen, wenn auch keine gut ausgebildeten Drüsen, erzeugt werden, beweist, daß jede kleinste Abweichung von der neutralen Reaktion einen fördernden Einfluß auf die Zellneubildung ausübt.

Die Bedeutung der Konzentration der Lösungen ist ebenfalls nicht zu unterschätzen. Die Isotonie der Gewebsflüssigkeit wird aufgehoben, sobald dem Gewebe eine hypertonische bzw. hypotonische Lösung zugeführt wird. Wenn die oben angeführten Versuche ergaben, daß bei Behandlung der Mäuse mit reiner Sodalösung die stärksten Veränderungen bei 1,0%, 0,00001% und 0,000001% gefunden wurden, so zeigt das, daß diejenigen Lösungskonzentrationen besonders gute Erfolge erzielen, die erheblich von der physiologischen Konzentration abweichen, die also stark hypertonisch bzw. hypotonisch sind. Durch die verschieden hohen Grade der Konzentration wird der osmotische Druck verändert. Das dadurch bedingte „Gefälle" zwischen der eingespritzten Lösung und der Gewebsflüssigkeit wirkt als Reiz. Es findet ein lebhafter Austausch zwischen diesen Flüssigkeiten statt. Je mehr die Konzentration der zugeführten Lösung von der der Gewebsflüssigeit abweicht, desto stärker sind die Veränderungen, die mit den in diesen Versuchen zur Verwendung gekommenen Lösungen erzielt wurden. *Leupold* äußert sich hierüber folgendermaßen: „Wir wissen ja heute, eine wie große Bedeutung für den Zellstoffwechsel und die Durchlässigkeit der Zelle eine Verschiebung in der Zusammensetzung und Konzentration der Elektrolyte hat. Hierin scheint mir zunächst die wesentlichste Wirkung der Anisotonie zu liegen, daß nämlich ein regerer Austausch zwischen Zelle und Ge-

websflüssigkeit eintritt, wobei es zunächst garnicht so sehr darauf ankommt, welche Stoffe in die Zelle ein- bzw. aus ihr austreten. Dieser regere Stoffaustausch wirkt gewissermaßen als Stimulans, welches die Zelle aus ihrer Ruhelage bringt, ein labiles Gleichgewicht schafft." Diese Deutung *Leupolds* wird durch die Ergebnisse dieser Arbeit durchaus bestätigt.

Zusammenfassend muß noch einmal betont werden, daß die verschiedensten physikalisch-chemischen Faktoren ineinander greifen, um die Veränderungen an den Lymphbahnen im Unterhauttfettkörper hervorzurufen.

Wie weit der Fettstoffwechsel bei den Endothelreaktionen eine Rolle gespielt hat, ist im einzelnen nicht zu entscheiden. Immerhin muß bemerkt werden, daß diese zahlreichen Veränderungen fast ausschließlich im Fett auftraten, in Übereinstimmung mit den von *Leupold* und *Matzky* erzielten Ergebnissen. Vielleicht ist die Lymphgefäßversorgung des Fettgewebes besonders gut und hierfür verantwortlich zu machen. Für diese Annahme würden ebenfalls die vielen erweiterten Lymphspalten sprechen, die man bei den meisten Präparaten findet und die, wie *Leupold* betont, mit einem besonders proliferationskräftigen Endothel ausgekleidet sind. Dieses Endothel ist es, das infolge der Resorption der eingespritzten Lösungen in kurzer Zeit mit so mächtigen reaktiven Zell- und Gewebsneubildungen antwortet.

Bei dem verhältnismäßig beschränkten Rahmen dieser Arbeit konnte natürlich auf verschiedene Einzelheiten nicht eingegangen werden. Es muß dahingestellt bleiben, ob die Dauer des Versuches, ob ein- oder mehrmaliges Injizieren der Lösungen und die Menge derselben die Versuchsergebnisse hätten beeinflussen können. Daß ferner von den unzähligen Konzentrationen, die man von jedem Stoff hätte herstellen können nur eine beliebige kleine Anzahl herausgegriffen wurde, wurde schon betont.

Auch die Klärung der Frage muß späteren Versuchen vorbehalten bleiben, ob das zur Verwendung gekommene doppelt destillierte Wasser der meisten Versuche größere Erfol-

ge nach sich zog als das bei den letzten Serien verwendete Leitfähigkeitswasser von Kahlbaum.

Nicht ganz zu vernachlässigen ist auch wohl die allgemeine Körperbereitschaft des einzelnen Versuchstieres, auf die auch *Askanazy* hinweist. Daß diesem Faktor aber nur eine untergeordnete Bedeutung beizumessen ist, geht aus der weitgehenden Übereinstimmung der erzielten Versuchsergebnisse hervor.

Ein abschließendes Urteil über die beschriebenen Zell- und Gewebsneubildungen kann bei der Schwierigkeit des Problems noch nicht gefällt werden.

Am Ende meiner Ausführungen ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. *Leupold* für die freundliche Überlassung der Arbeit, für Anregungen zu ihrer Durchführung, sowie für die Übernahme des Referates meinen Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. *Askanazy,* Über den Einfluß des Arsens auf verpflanztes embryonales Gewebe. Verh. d. Deutsch. Path. Ges. 21. Tgg. 1926, S. 182.
2. *Dietrich,* Physikalische Chemie. Berlin 1923.
3. *v. Gaza,* Über den Wasserstoffwechsel der Gewebe bei der Entzündung. Verh. d. Deutsch. Path. Ges., 19. Tgg. 1923, S. 103.
4. *Graeff,* Ein Verfahren zur Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration im Gewebe mit Indikatoren. Ziegl. Beitr. Bd. 72, 1924, S. 603.
5. *Groll,* Weitere Untersuchungen des Sauerstoffverbrauchs des überlebenden Gewebes. Verh. d. Deutsch. Path. Ges., 21. Tgg. 1926, S. 153.
6. *Heubner,* Über entzündungserregende Gifte. Verh. d. Deutsch. Path. Ges. 19. Tgg. 1923, S. 111.
7. *Hilse,* Histologische Ergebnisse der experimentellen freien Fettgewebstransplantation. Ziegl. Beitr. 1928, Bd. 79, H. 3, S. 692.
8. *Höber,* Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig 1922.
9. *Hübschmann,* Über Atrophie des Fettgewebes und über „drüsiges" Fettgewebe. Verh. d. Deutsch. Path. Ges. 19. Tgg. 1923, S. 236.
10. *Landois-Rosemann,* Lehrbuch der Physiologie.
11. *Leupold,* Der Einfluß des örtlichen Stoffwechsels auf die reaktiven Vorgänge bei der Wundheilung und Regeneration. Ziegl. Beitr. 1928, Bd. 81, S. 45.
12. *Marchand,* Die örtlichen reaktiven Vorgänge. Krehl-Marchands Handbuch d. allg. Path. Bd. 4, 1. Abtg., 1924, S. 78.
13. *Matzky,* Durch Kohlehydratbehandlung hervorgerufene reaktive Gewebsprozesse bei weißen Mäusen. Inaug.-Diss. Greifswald 1928.
14. *Majeda,* Untersuchungen über Parabiose mit besonderer Berücksichtigung der Transplantation und Hypernephrektomie. Deutsch. Ztschr. f. Chirg. Bd. 167, S. 295, 1921.

15. *Rößle,* Referat über Entzündung. Verh. d. Deutsch. Path. Ges. 19. Tgg. S. 18, 1923.

16. *Schmidtmann,* Experimentelle Beeinflussung der Zellreaktion. Verh. d. Deutsch. Path. Ges., 21. Tgg. 1926, S. 146.

17. *Virchow,* Zur Entwicklungsgeschichte des Krebses, nebst Bemerkungen über Fettbildung im tierischen Körper und pathologische Resorption. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. Bd. 1, H. I, 1847.

18. *Virchow,* Über parenchymatöse Entzündung. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. Bd. 4, H. II, 1852.

Lebenslauf.

Ich, *Gertrud Pense*, wurde am 31. Januar 1904 geboren in Anklam als älteste Tochter des Bahnspediteurs *Karl Pense* und seiner Ehefrau *Anna*, geb. *Müller*. Ich bin evangelisch getauft und erzogen. Ostern 1910 bis Ostern 1920 besuchte ich das Luisen-Lyceum in Anklam. Ostern 1920 wurde ich in die städt. Studienanstalt zu Stettin aufgenommen, die ich am 27. Februar 1924 nach bestandenem Abiturientenexamen mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ostern 1924 bezog ich die Universität Greifswald, wurde dort immatrikuliert und in das Album der Medizinischen Fakultät eingetragen. Im Wintersemester 1924/25 und Sommersemester 1925 studierte ich in München. Im Wintersemester 1925/26 ging ich nach Greifswald, wo ich am 8. Mai 1926 die ärztliche Vorprüfung vollständig bestand. Von Ostern 1926 bis Ostern 1927 studierte ich in München, im Sommersemester 1927 in Greifswald. Im Wintersemester 1927/28 ging ich nach Frankfurt a./M. Seit Ostern 1928 bin ich wieder in Greifswald immatrikuliert.